UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1974 - Thèse nº 1

CONFORMATION DE DIFFÉRENTS STÉROIDES ŒSTROGÈNES ET ANDROGÈNES DÉTERMINÉE par ANALYSE RADIOCRISTALLOGRAPHIQUE

Question proposée par la faculté

Les tests statistiques non paramétriques

THÈSE POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

PAR

Bernard BUSETTA

PHARMACIEN

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

Soutenue le 22 février 1974 devant la Commission d'Examen

MM. J.-Cl. COLLETER, Professeur ..... *Président.*

P. BLANQUET, Professeur .....

M. GADRET, Professeur .....

J. LARUELLE, Professeur à l'Université René-Descartes (PARIS)... *Juges.*

R. GAY, Professeur à l'Université de Bordeaux I.....

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549623_0012

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1974 - Thèse nº 1

CONFORMATION DE DIFFÉRENTS STEROIDES ŒSTROGÈNES ET ANDROGÈNES DÉTERMINÉE par ANALYSE RADIOCRISTALLOGRAPHIQUE

Question proposée par la faculté

Les tests statistiques non paramétriques

THÈSE POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

PAR

Bernard BUSETTA

PHARMACIEN

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

Soutenue le 22 février 1974 devant la Commission d'Examen

MM. J.-Cl. COLLETER, Professeur ..... *Président.*

P. BLANQUET, Professeur .....

M. GADRET, Professeur .....

J. LARUELLE, Professeur à l'Université René-Descartes (PARIS)... *Juges.*

R. GAY, Professeur à l'Université de Bordeaux I .....

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

Nous remercions Monsieur le Professeur J.C.COLLETER pour sa constante bienveillance à notre égard et pour l'intérêt qu'il n'a cessé de porter à ce travail.
Mais nous lui serons surtout toujours reconnaissant pour le rôle décisif qu'il a eu sur notre carrière de chercheur en faisant entrevoir,au futur pharmacien que j'étais,l'intérêt capital que pouvait présenter l'analyse radiocristallographique dans la compréhension des problèmes biochimiques et pharmacologiques.

Monsieur le Professeur GAY, par les sages conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer,nous a évité bien des erreurs,nous le remercions pour la bienveillante attention qu'il a manifesté à l'égard de notre travail et pour l'étude critique qu'il a faite de ce manuscrit.

Nous sommes très sensible au grand honneur que nous a fait Monsieur le Professeur J.LARUELLE en acceptant de participer à ce jury, qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

La présence dans notre jury de Monsieur le Professeur P.BLANQUET,directeur de l'Unité de recherche INSERM de Biophysique, traduit l'intérêt que peuvent porter les Biophysiciens à l'analyse radiocristallographique; nous lui en sommes profondémment reconnaissant.

Nous remercions également Messieurs les Professeurs M.GADRET et M.GOURSOLLE pour leur amicale bienveillance à notre égard,leur coopération nous a été très précieuse et souhaitons qu'elle soit un gage de réussite pour nos travaux avenir.

Nous sommes de même particulièrement sensible à l'intérêt qu'ont bien voulu porter à notre travail Messieurs les Professeurs G.DEVAUX et C.VRIGNAUD en acceptant de faire partie du comité de lecture.

Nous n'oublions pas non plus de remercier nos collègues et amis de la Faculté des Sciences Messieurs M.HOSPITAL C.COURSEILLE et G.PRECIGOUX et de souligner le plaisir que nous avons de travailler avec eux.

Notre gratitude va également à M^{r} et M^{me} DUBIEF. Leur gentillesse et leur compétence nous ont permis la réalisation pratique de ce travail. Nous tenons à les en remercier tout particulièrement.

Nous remercions enfin la Société Roussel Uclaf, en la personne de Monsieur R.BUCOURT,qui nous a fourni les produits qui ont fait l'objet de ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : RESOLUTION DE STRUCTURE CRISTALLINE DE MOLECULES RIGIDES PAR MINIMISATION.

1-1 FACTEUR RESIDUEL

1-2 REALISATION D'UNE ROTATION

1-3 MATRICE DE ROTATION

1-4 REALISATION DE PROGRAMMES DE MINIMISATION

1-5 DETERMINATION DE LA STRUCTURE DE L'OESTRADIOL HEMI-HYDRATE ($P_{2_1}2_12$)

1-6 DETERMINATION DE LA STRUCTURE DU COMPLEXE OESTRADIOL + ALC. PROPYLIQUE.

1-7 INTERET ET LIMITES DE LA METHODE

DEUXIEME PARTIE : CONFORMATION MOLECULAIRE DE STEROIDES OESTROGENES ET ANDROGENES.

2-1 RAPPEL DE LA NOMENCLATURE UTILISEE POUR LA DESCRIPTION DES STEROIDES.

2-2 ETUDE DU CYCLE A

2-2-1 CYCLE A AROMATIQUE (OESTROGENE)

2-2-2 CYCLE A CYCLOHEXANIQUE

2-2-3 CYCLE A CYCLOHEXENIQUE

2-3 CYCLE B

2-3-1 CYCLE B CYCLOHEXENIQUE (OESTROGENE)

2-3-2 CYCLE B CYCLOHEXANIQUE (ANDROGENE)

2-4 CYCLE C

2-5 CYCLE D

2-6 ETUDE DES JONCTIONS

2-6-1 JONCTIONS TRANS

2-6-2 JONCTIONS CIS

2-7 ETUDE DES METHYLES AXIAUX

2-8 CONCLUSION

TROISIEME PARTIE : ETUDE DE LA COHESION CRISTALLINE

3-1 LES STRUCTURES ORTHORHOMBIQUES A FEUILLETS PARALLELES

3-1-1 ORGANISATION D'UN FEUILLET (a,c)

3-1-2 LES INTERACTIONS ENTRE FEUILLETS

3-1-3 COHESION ET FACIES CRISTALLIN

3-2 LES STRUCTURES MONOCLINIQUE P_{2_1} A FEUILLETS PARALLELES.

3-2-1 ORGANISATION D'UN FEUILLET (b,c)

3-2-2 INTERACTIONS ENTRE FEUILLETS

3-3 STRUCTURE ORTHORHOMBIQUE OESTROGENE EN CHEVRONS

3-3-1 ETUDE DU BLOC HELICOIDAL "b"

3-3-2 ETUDE DU BLOC HELICOIDAL "c"

3-4 LES INTERACTIONS METHYLE-CYCLE BENZENIQUE DANS LES STRUCTURES DE L'OESTRONE

3-4-1 DANS LES STRUCTURES ORTHORHOMBIQUES

3-4-2 DANS LA STRUCTURE MONOCLINIQUE P_{2_1}

3-5 LES STRUCTURES ANDROGENES MONOCLINIQUE P_{2_1}

3-5-1 NOTION DE FEUILLETS (101)

3-5-2 ASSEMBLAGE DES FEUILLETS (101)

3-6 STRUCTURE ORTHORHOMBIQUE ANDROGENE A CHEVRONS

3-6-1 ETUDE DU BLOC HELICOIDAL "c"

3-6-2 INTERACTIONS ENTRE BLOCS HELICOIDAUX

CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

L'analyse radiocristallographique d'une série de composés,appartenant à une même famille chimique, peut fournir au physicochimiste des renseignements plus précis sur la géomètrie des molécules complexes que la plupart des autres méthodes d'analyse .

Mais,pour pouvoir éliminer les erreurs systématiques imputables à la technique ainsi que l'influence du champ cristallin,cette étude doit porter sur un grand nombre de structures cristallines,correspondant,si possible, à des groupes spaciaux différents.

Par ailleurs,les méthodes de recherche de structure basées sur la technique de l'atome lourd sont à proscrire,car cet atome modifie considérablement les caractéristiques des molécules actives qui ne comportent généralement pas de tels atomes.

Les récents progrés réalisés par la radiocristallographie et notamment:

- l'utilisation de diffractomètres permettant des mesures précises

et - l'amélioration sensible des méthodes directes de détermination (aux quelles nous avons consacré une étude détaillée (5)) ont rendue possible ce genre d'analyse.

Pour mettre en évidence la précision des résultats fournis par l'analyse radiocristallographique,nous avons

choisi le squelette stéroïdique oestrogène qui, du fait de sa "rigidité", pouvait être supposé parfaitement connu.

L'étude expérimentale de ce noyau, est précédée de la mise au point d'une technique de détermination radiocristallographique plus adaptée aux molécules rigides.

PREMIERE PARTIE

RESOLUTION DE STRUCTURE CRISTALLINE DE MOLECULES RIGIDES PAR MINIMISATION

Le squelette stéroïdique constituant un ensemble rigide,peu déformable,il est possible de déterminer à priori la position de n'importe quel atome par rapport à un système d'axes orthonormés liès à la molécule.On peut par exemple utiliser les résultats de l'analyse conformationnelle ou tenir compte des apports cristallographiques antérieurs. Le seul problème, restant alors à résoudre, est de placer ce bloc rigide dans la maille cristalline,c'est-à-dire de déterminer les six paramètres (3 angles de rotation et 3 paramètres de translation) qui permettront de définir sa position. Pour cela il faut faire choix d'une grandeur dont la valeur,en un point,est fonction de la "probabilité" que ce point soit solution. Un point où cette fonction sera maximum ou minimum (suivant la nature de la fonction choisie) peut être considéré comme solution possible.

jusqu'à présent deux types de fonctions ont été généralement utilisées :
(on recherche dans les deux cas,la valeur minimale)

- la fonction "énergie potentielle"
- la fonction "facteur résiduel".

C'est cette fonction que nous avons choisie pour notre étude.

1-1 FACTEUR RESIDUEL

Si dans une maille cristalline on repère chaque atome i par ses coordonnées cartésiennes x_i, y_i, z_i et s'il y a N atomes dans la maille,en un point (h,k,l) de l'espace réciproque on peut calculer le facteur de structure

par la relation suivante :

$$F(hkl) = \sum_{i=1}^{N} f_i \, e^{i2\pi(hx_i+ky_i+lz_i)} \cdot e^{-B_M(\frac{\sin\theta}{\lambda})^2}$$

Or cette grandeur peut être déterminée expérimentalement à partir de la diffraction des rayons X par le cristal,on l'appelle alors facteur de structure observé (F_o).

Sur l'ensemble des réflexions (hkl) de l'espace réciproque, on peut alors définir le facteur résiduel par :

$$R = \frac{\sum_{hkl} ||F_o(hkl)|-|F_c(hkl)||}{\sum_{hkl} |F_o(hkl)|} = \frac{\sum_{hkl} |\Delta(hkl)|}{\sum_{hkl} |F_o|}$$

où $\Delta_{hkl} = |F_o|-|F_c|$ est une fonction des coordonnées atomiques x_i, y_i, z_i.

La molécule rigide est décrite par rapport à un système d'axes orthonormés,centrés sur le barycentre moléculaire de coordonnées (x_o, y_o, z_o) (dans les stéroïdes nous avons arbitrairement choisi l'atome de carbone C_8 comme barycentre).

Si on désigne par x_i, y_i, z_i les coordonnées de l'atome i par rapport à ces axes nous pouvons écrire les coordonnées de cet atome après une rotation quelconque de la molécule définie par 3 angles θ_1, θ_2 ,θ_3 , sous la forme :

$$x_i = \phi_x (x_i, y_i, z_i, \theta_1, \theta_2, \theta_3) + x_o$$

$$y_i = \phi_y (x_i, y_i, z_i, \theta_1, \theta_2, \theta_3) + y_o$$

$$z_i = \phi_z (x_i, y_i, z_i, \theta_1, \theta_2, \theta_3) + z_o$$

θ_1 ,θ_2, θ_3 et x_o, y_o, z_o sont les 6 paramètres inconnus que l'on se propose de déterminer.

Nous pouvons alors écrire :

$$F_{cal} = e^{i2\pi(hx_o + ky_o + lz_o)} \sum_{i=1}^{N} f_i \, e^{-B_M(\frac{\sin\theta}{\lambda})^2} G_i(\theta_1,\theta_2,\theta_3)$$

Cette dernière relation montre que l'on peut traiter séparément les paramètres de translation et les paramètres de rotation. Il est possible,par exemple, de calculer pour une rotation particulière (θ_1, θ_2, θ_3)les termes $\sum_{i=1}^{N} f_i \, e^{-B_M(\frac{\sin\theta}{\lambda})^2} G_i$ pour chaque réflexions hkl, puis de réaliser l'ensemble des translations sans faire à chaque fois la somme sur les différents atomes.

On peut ainsi facilement établir des cartes $R_{\theta_1,\theta_2,\theta_3}(x_o,y_o,z_o)$.

1-2 REALISATION D'UNE ROTATION

Désignons par $x_i^{rot} = \phi_x(x_i,y_i,z_i,\theta_1,\theta_2,\theta_3)$ et de même $y_i^{rot} = \phi_y$ et $z_i^{rot} = \phi_z$, les coordonnées de l'atome $i(x_i,y_i,z_i)$, exprimées en fraction de maille,après rotation autour du centre de gravité.

Si nous avions travaillé dans un système orthonormé,le passage de x_i à x_i^{rot} se ferait de façon relativement simple. Mais,si l'on excepte le système cubique, ce cas simple n'est jamais réalisé en cristallographie. De ce fait on est obligé de calculer,avant d'effectuer la rotation,les coordonnées x_i,y_i,z_i par rapport au système d'axes orthonormés précédemment utilisé.

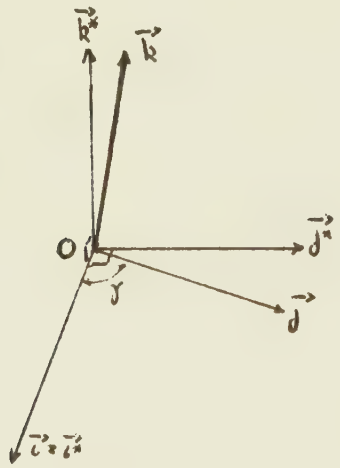
Ces coordonnées sont obtenues à partir des coordonnées initiales par l'opération :

$$\begin{pmatrix} X_i \\ Y_i \\ Z_i \end{pmatrix} = (A) \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \\ z_i \end{pmatrix}$$

où (A) est une matrice diagonale relativement simple si l'on a à faire au système orthorhombique :

$$A = \begin{pmatrix} a & o & o \\ o & b & o \\ o & o & c \end{pmatrix}$$

(a,b,c désignent les paramètres cristallins exprimés en $\mathring{A}$) mais elle prend une forme passablement compliquée dans le cas du système triclinique; cependant un calcul vectoriel relativement simple permet de trouver l'expression de la matrice de transformation correspondante : Si on définit la maille triclinique par a,b,c et α,β,γ.



et si $\vec{i}$, $\vec{j}$, $\vec{k}$ sont les vecteurs unitaires qui définissent le triedre de référence de cette maille,
un point M est alors défini par son vecteur espace :

$$\vec{OM} = xa\ \vec{i} + yb\ \vec{j} + zc\ \vec{k}$$

Construisons alors un trièdre $\vec{i}^*$, $\vec{j}^*$, $\vec{K}^*$ orthonormé,de la façon suivante,à partir de $\vec{i}$, $\vec{j}$, $\vec{k}$:

$i^* = \vec{i}$

$\vec{j}^*$ dans le plan ($\vec{i},\vec{j}$)est perpendiculaire à $\vec{i}^*$. C'est-à-dire

que l'on a $\vec{j} = \cos\gamma\ \vec{i}^* + \sin\gamma\ \vec{j}^*$

$$\text{ou encore } \vec{j}^* = \frac{\vec{j}}{\sin\gamma} - \frac{\vec{i}}{\operatorname{tg}\gamma}$$

$\vec{k}^*$ est perpendiculaire au plan $(\vec{i}, \vec{j})$ et le trièdre $\vec{i}^*, \vec{j}^*, \vec{k}^*$ est direct : $\vec{k}^* = \vec{i}^* \wedge \vec{j}^*$

Il faut alors calculer les composantes du vecteur $\vec{k}$ par rapport au nouveau trièdre de référence . Il vient :

$$\operatorname{proj}_{\vec{i}^*} \vec{k} = \vec{k}.\ \vec{i}^* = \cos\beta$$

$$\operatorname{proj}_{\vec{j}^*} \vec{k} = \vec{k}.\ \vec{j}^* = \frac{1}{\sin\gamma}\ (\cos\alpha - \cos\beta\ \cos\gamma)$$

$$\operatorname{proj}_{\vec{k}^*} \vec{k} = \vec{k}.\vec{k}^* = \vec{k}.(\vec{i}^* \wedge \vec{j}^*) = (\vec{i}, \vec{j}^*, \vec{k}) = (\vec{i}, \frac{\vec{j}}{\sin\gamma}, \vec{k}) - (\vec{i}, \frac{\vec{i}}{\operatorname{tg}\gamma}, \vec{k})$$

Or on sait que le produit mixte $(\vec{i}, \vec{j}, \vec{k})$ représente le volume V du parallélépipède construit sur ces 3 vecteurs. Le deuxième terme étant nul, il reste finalement

$$\operatorname{proj}_{\vec{k}^*} \vec{k} = \frac{V}{\sin\gamma}$$

La matrice de transformation dans le cas du système triclinique s'écrit donc sous la forme :

$$\begin{pmatrix} a & b\cos\gamma & c\cos\beta \\ o & b\sin\gamma & \frac{c}{\sin\gamma}(\cos\alpha - \cos\beta\ \cos\gamma) \\ o & o & \frac{c}{\sin\gamma}\ V \end{pmatrix}$$

Une fois obtenues les coordonnées dans un système orthonormé, il est possible de réaliser la rotation θ_1, θ_2, θ_3.

En représentant encore cette opération par un opérateur matriciel (Rot),nous pouvons écrire :

$$\begin{pmatrix} X_i^{rot} \\ Y_i^{rot} \\ Z_i^{rot} \end{pmatrix} = (Rot) \begin{pmatrix} X_i \\ Y_i \\ Z_i \end{pmatrix}$$

Pour calculer les facteurs de structure,il faut revenir dans un système d'axes de la maille cristalline, c'est-à-dire effectuer l'opération :

$$\begin{pmatrix} x_i^{rot} \\ y_i^{rot} \\ z_i^{rot} \end{pmatrix} = (A^{-1}) \begin{pmatrix} X_i^{rot} \\ Y_i^{rot} \\ Z_i^{rot} \end{pmatrix}$$

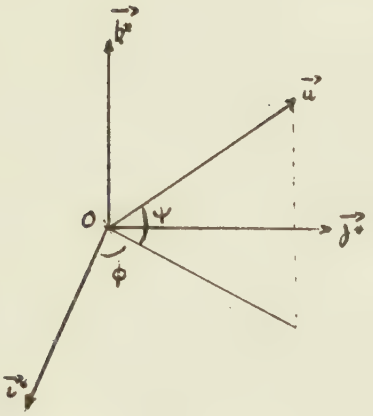
Par la suite,les nouvelles coordonnées de l'atome i, en fraction de maille,peuvent être évaluées directement à partir des coordonnées de départ par la relation :

$$\begin{pmatrix} x_i^{rot} \\ y_i^{rot} \\ z_i^{rot} \end{pmatrix} = (A^{-1}.Rot.A) \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \\ z_i \end{pmatrix}$$

1-3 MATRICE DE ROTATION

Pour étudier des molécules allongées (comme un stéroïde par exemple),on a intéret à utiliser les angles d'Euler pour décrire le problème.

On peut alors séparer l'étude en 2 parties :

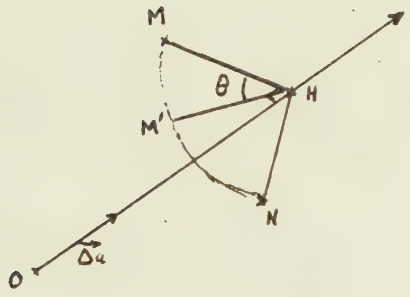


- On détermine d'abord l'orientation de l'axe d'allongement principal $\vec{Ou}$ de la molécule, en cherchant les deux angles ϕ et ψ qui le définissent (dans le cas des stéroïdes on cherchera ainsi la direction de l'axe défini par les atomes de carbone C_3 et C_{17}).

Il faut ensuite faire tourner la molécule autour de cet axe:

Soit :

$\Delta x, \Delta y, \Delta z$ les composantes du vecteur $\vec{\Delta u} \equiv \vec{C_3 C_{17}}$ sur l'axe de rotation,



x, y, z les coordonnées d'un atome quelconque de la molécule

et x_H, y_H, z_H celles de sa projection sur l'axe de rotation

Soit $\vec{HN}$ la direction perpendiculaire à $\vec{HM}$ dans le plan de rotation

$$\vec{HN} = \vec{\Delta u} \wedge \vec{HM}$$

Après rotation d'un angle θ le point M passe en M'

Les composantes de $\vec{HM'}$ suivant $\vec{HM}$ et $\vec{HN}$ sont respectivement $\cos\theta$ et $\sin\theta$

$$\vec{HM'} = \vec{HM}, \cos\theta + \vec{HN} \sin\theta$$

Les coordonnées X,Y,Z de l'atome considéré, après une rotation d'un angle θ autour de l'axe, sont obtenues en

projetant cette relation vectorielle sur les 3 directions Ox,Oy,Oz:

$$X - x_H = (x-x_H)\cos\theta + \left[\Delta y(z-z_H) - \Delta z(y-y_H)\right]\sin\theta$$

$$Y = y_H = (y-y_H)\cos\theta + \left[\Delta z(x-x_H) - \Delta x(z-z_H)\right]\sin\theta$$

$$Z - z_H = (z-z_H)\cos\theta + \left[\Delta x(y-y_H) - \Delta y(x-x_H)\right]\sin\theta$$

Dans le cas des structures que nous avons étudiées,l'axe d'allongement était pratiquement situé dans le plan xOy;pour simplifier les calculs nous nous sommes contenter d'effectuer les rotations autour des axes du référentiel Ox,Oy,Oz.

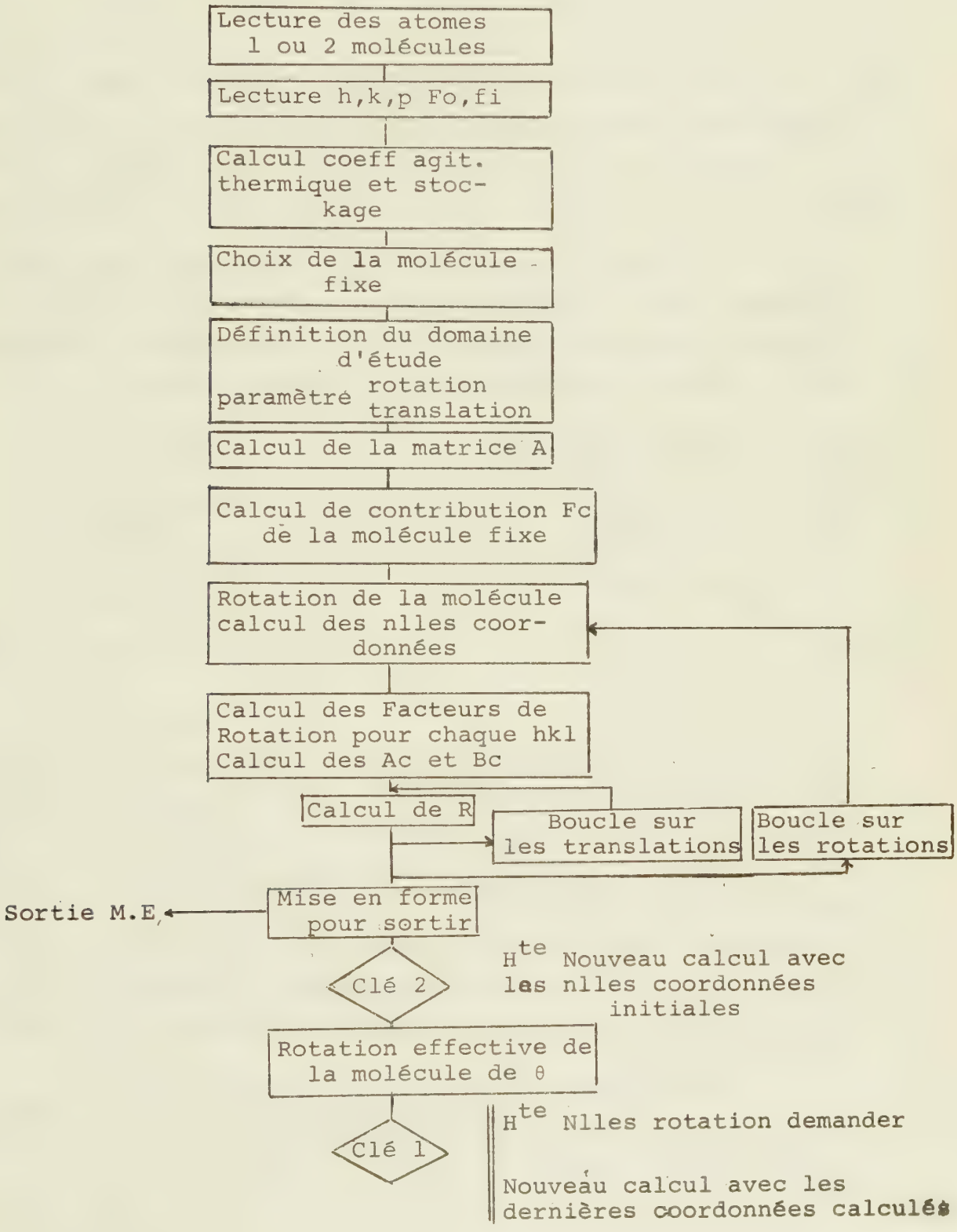
1-4 REALISATION DE PROGRAMMES DE MINIMISATION

Présentée sous cette forme,la détermination de structures par minimisation directe du facteur résiduel ne nécessite pas de calculs considérables,et elle peut être réalisée sur des ordinateurs de faibles puissances,si on utilise un programme suffisamment élaboré.

Nous avons écrit des programmes pour IBM 1620 en utilisant le langage symbolique SPS,de façon à diminuer au maximum les temps de calcul. Ne disposant pas d'une mémoire centrale importante,ces programmes ne permettent de faire varier que deux paramètres à la fois : généralement nous travaillerons sur un paramètre de rotation et un paramètre de translation,mais il est possible de travailler sur deux paramètres de translation.

Nous avons représenté ci-dessous l'ordinogramme du programme général permettant la recherche des différents paramètres de rotation et de translation,dans le cas où l'unité cristalline asymétrique contient deux molécules indépendantes.

Programme de minimisation du facteur résiduel pour 2 molécules indépendantes. SPS IBM 1620 B.BUSETTA (Jan.69)



1-5 DETERMINATION DE LA STRUCTURE DE L'OESTRADIOL HEMIHYDRATE ($P_{2_1}2_12$)

Nous avons utilisé des cristaux obtenus par évaporation d'une solution dans l'alcool éthylique. Les paramètres cristallins et les intensités des "taches" de diffraction ont été mesurés sur un diffractomètre automatique Hilger.

Les dimensions de la maille cristalline sont du même ordre de grandeur que celles de la structure du 4 Bromo oestradiol cristallisé avec une molécule de méthanol,et décrite précedemment par D.NORTON (1964) :

4 Bromo oestradiol	Oestradiol
$P_{2_1}2_12_1$	$P_{2_1}2_12$
a = 12,672	a = 12,055
b = 22,474 Å	b = 19,280 Å ± 0,003 Å
c = 6,325	C = 6,632

Ces structures ne peuvent cependant pas être considérées comme isomorphe : les groupes de symétrie sont différents;cependant les paramètres de la maille suggèrent que les arrangements cristallins présentent certaines ressemblances,notamment nous avons pu supposé que les molécules étaient à peu prés disposées parallèlement à l'axe Ox comme dans le cas du 4 bromo oestradiol. Le fait que la réflexion 040 était particulièrement intense nous a également guidé vers cette hypothèse.

Le modèle rigide de départ a été défini à partir de la structure du 4 Bromo oestradiol.

La rangée OkO comprend 13 réflexions non éteintes; nous avons pu faire un premier calcul sur ces réflexions et de ce fait limiter considérablement le domaine d'étude. Cet ensemble de facteurs de structure ne dépend en effet que de 3 paramètres de position : translation suivant Oy et rotation θ_{oz} et θ_{ox}. Les molécules sont allongées sensiblement suivant Ox, une rotation autour de l'axe d'allongement n'influe pas sur les coordonnées, par contre de faibles rotations autour de Oy et Oz les modifient de façon importante. Comme nous devions avoir, du fait de la symétrie, 4 rangées de molécules parallèles à Ox, nous avons pu limiter les variations du paramètre de translation suivant Oy à un quart de maille ($0 < y_o < 1/4$).

La carte, ci-dessous, représente les variations du facteur résiduel en fonction du paramètre de translation y_o (porté horizontalement) et du paramètre de rotation autour de l'axe Oz (θ_{oz}) (Le facteur d'échelle utilisé est égal à 4 et tous les atomes ont une agitation isotrope moyenne de 3.0)

θ_{oz} \ y_o	0,025							0,165				0,225
-10°	156	165	154	148	151	108	73	52	82	123	140	
-8° →	162	150	142	156	145	99	60	39	71	113	145	
-6°	175	166	159	183	157	118	73	71	82	137	157	
-4°	186	175	186	178	155	111	94	78	98	136	178	
-2°	184	179	173	173	139	98	98	60	103	125	181	
0°	190	181	165	159	143	89	83	71	94	143	174	
2°	171	167	151	163	120	80	61	61	86	131	161	
4°	157	159	171	171	119	85	55	68	109	153	144	
6°	157	175	206	167	119	86	70	80	133	157	159	
8°	158	191	199	147	106	90	76	98	142	137	168	
+ 10°	157	193	166	124	85	92	94	107	113	131	151	

La carte R (y_o,θ_{oz}) présente un minimum unique R = 39% correspondant aux valeurs

$$y_o = 0{,}165$$

$$\theta_{oz} = -\ 8°$$

Les rangées hoo et ool ne peuvent pas être utilisées pour une étude identique : elles contiennent peu de réflexions et dans cette direction les molécules se superposent. Nous sommes donc passé directement à l'étude de la projection hko.

Le problème étudié dépend alors de 5 paramètres : x_o,y_o,θ_{ox},θ_{oy},θ_{oz}.

Utilisant les deux valeurs approchées obtenues précédemment pour θ_{oz} et y_o, nous avons établi une carte R (x_o,θ_{oy}) portant sur une cinquantaine de facteurs de structure,convenablement choisis,de la projection hko.

Le paramètre c dans l'oestradiol est peu différent de celui du Bromo oestradiol;

Nous pouvons donc supposer que l'angle de rotation suivant Oy était faible : comme pour θ_{oz} nous avons fait varier θ_{oy} de - 10° à + 10° avec un pas de 10°.Par contre nous avons du donner au paramètre de translation x_o toutes les valeurs possibles entre 0 et + 1, car le remplacement de l'axe hélicoïdal 2_{1oz} par un axe binaire 2_{oz} pouvait entrainer un arrangement intermoléculaire différent. En réalité il suffit de faire varier x_o de 0,0 à 0,5,car du fait de la périodicité du facteur de structure,nous avons $R(x_o + \frac{1}{2}) = R(x_o)$

Sur la carte $R(x_o,\theta_{oy})$ obtenue,nous observons une valeur minimale de la fonction "facteur résiduel" R = 49% pour x_o = - 0,065 et θ_{oy} = 0° (du fait de la définition différente de l'origine en $P2_12_12_1$ et en $P2_12_12$,

l'écart en translation par rapport au 4 Bromo oestradiol est en réalité égal à - 0,315).

Ces deux nouveaux paramètres déterminés,nous avons essayé d'affiner sur la projection hko les valeurs y_o et θ_{oz}. Nous avons dressé une nouvelle carte $R(y_o,\theta_{oz})$ autour des valeurs précédentes. Nous avons abaissé alors le minimum précédent à R = 45% pour θ_{oz} = - 10° et y_o = 0,167.

Finalement nous avons essayé de déterminer le 5^{éme} paramètre θ_{ox} tout en affinant la valeur trouvée pour x_o. Pour les mêmes raisons qui nous ont fait limiter les variations de θ_{oy},nous avons fait varier θ_{ox} de - 5° à + 5°. Le minimum alors obtenu, R = 35% pour θ_{ox} = + 2° et x_o = - 0,073 pouvait constituer une hypothèse de départ valable pour travailler sur la projection hko.

Nous ferons remarquer,à notre lecteur,que ce choix relativement judicieux de l'ordre des paramètres à faire varier,nous a permis,une fois les facteurs de structure observés déterminés,de fournir la solution correcte du problème cristallographique en moins de 2 heures d'IBM 1620 ce qui constitue à coup sur un record pour une structure cristalline de cette complexité.

Nous avons affiné par moindres carrées les coordonnées atomiques x_i,y_i jusqu'à ce que le facteur résiduel conserve une valeur stable. A ce moment (R = 23%) une fonction différence faite avec l'ensemble des réflexions de la projection hko nous a permis de mettre en évidence la présence d'une molécule d'eau sur l'axe 2_{oz}. Ainsi, malgré cet élément inconnu,dont nous ne pouvions tenir compte,la minimisation directe du facteur résiduel a fourni facilement la solution.

Le paramètre de translation z_o a été ensuite déterminer sans difficulté par minimisation du facteur résiduel sur la projection okl. La structure a ensuite été affinée par moindres carrés sur l'ensemble des réflexions de l'espace en affectant un facteur d'agitation thermique isotrope à chacun des atomes lourds. Des sections différences faites au niveau R = 11% ont permis de localiser sans ambiguité l'ensemble des atomes d'hydrogène. Nous avons alors poursuivi l'affinement en affectant un facteur d'agitation anisotrope aux atomes lourds et un facteur d'agitation isotrope aux atomes légers. Le facteur résiduel final est égal à 6,5%.

1-6 DETERMINATION DE LA STRUCTURE DU COMPLEXE OESTRADIOL + Alc. PROPYLIQUE.

Comme nous le reverrons par la suite l'association oestradiol-eau jouit d'une très grande stabilité et le produit commercial est toujours hydraté. Pour faire cristalliser le complexe oestradiol + alcool propylique il est nécessaire de partir du produit déshydraté à l'étuve et d'évaporer la solution alcoolique en milieu anhydre. Les cristaux obtenus sont instables et ont tendance à redonner la forme hydratée (voir III éme partie). Les paramètres cristallins et les intensités de "taches" de diffraction ont été mesurés sur un diffractomètre automatique Siemens à quatre cercles. La maille présente des analogies avec celles de l'oestradiol hémi-hydraté et du 4 Bromo oestradiol.

Oestradiol + alcool propylique

$P2_12_12_1$

a = 12,215

b = 24,251 ± 0,003 Å

c = 6,671

Les différences très faibles des dimensions a (moins de 2%) et c (moins de 1%) laissent supposer que l'arrangement moléculaire à l'intérieur du plan ac (feuillet) reste identique.

Seules les liaisons entre les différents feuillets ont été pertubées par le remplacement de la demi molécule d'eau par la molécule plus volumineuse de propanol (CH_3-CH_2-CH_2OH)

Il était à craindre que la présence d'une "inclusion" aussi importante rende la technique de minimisation du facteur résiduel inopérante.

Il a cependant été relativement aisé de déterminer le paramètre de rotation autour de l'axe Oz (θ_{oz} = - 2° par rapport au 4 Bromo oestradiol).

Par contre la carte $R(x_o,y_o)$ établie sur la projection hko n'indique pas la valeur des paramètres de translation de façon évidente : elle présente en effet deux séries de minimum(R = 67%) disposés parallèlement à la direction Ox et correspondant aux valeurs y_o = 0,11 et y_o = 0,165. Pour chacune de ces valeurs y_o, 3 valeurs x_o correspondent à des minima : 0,35,0,425 et 0,60. Cependant des considérations d'ordre stérique nous ont permis de trouver la solution.

Il y avait en effet de fortes chances que les molécules d'oestradiol soient disposées en feuillet (a,c)

comme dans la structure précédente et le 4 Bromo oestradiol. Le groupe de symétrie étant le même que pour cette dernière structure ,il était vraisemblable que les arrangements moléculaires seraient voisins,et notamment que les molécules d'alcool plus volumineuse que l'eau font saillie (voir III éme partie et projection xyo en annexe). De ce fait les feuillets ont tendance à s'écarter des axes $2_{1_{oz}}$ pour faire de la place aux molécules d'alcool. L'ordonnée y_o du barycentre moléculaire devrait donc augmenter, en aucun cas y_o = 0,11 ne peut être solution,la valeur correcte est donc y_o = 0,165

Le feuillet (a,c) présente donc une saillie, l'alcool propylique,et un "creux" au niveau du cycle B de stéroïde. Pour réaliser l'encombrement minimum,il faut mettre en vis à vis un "creux" et une "bosse" de deux feuillets homologues par l'axe $2_{1_{oz}}$. Ces considérations nous ont amené à choisir pour x_o la valeur 0,35.

Une fonction différence faite à partir de cette hypothèse à permis de préciser la localisation des atomes d'alcool propylique. La structure a alors pu être affinée par moindres carrés avec un facteur d'agitation thermique isotrope puis anisotrope pour tous les atomes lourds. Il a été possible de localiser les atomes d'hydrogène qui ne sont pas engagés dans une liaison hydrogène. Le facteur résiduel final est égal à 6,1%.

1-7 INTERET ET LIMITES DE LA METHODE

La minimisation directe du facteur résiduel constitue une des méthodes de détermination la moins couteuse en temps d'ordinateur. Actuellement,c'est la seule méthode où l'on utilise simultanément l'ensemble des connaissances dont on dispose tant dans l'espace réciproque que dans l'espace réel.

Cependant cette méthode ne peut être utilisée que si certaines conditions sont réalisées :

- la molécule doit constituer un ensemble rigide (elle peut cependant être formée de deux ensembles rigides,présentant une articulation l'un par rapport à l'autre).

- la géométrie de la molécule doit être connue avec précision;aucune solution ne peut être trouvée si la conformation utilisée diffère de façon notable de la conformation véritable .

Aucun atome du modèle moléculaire de départ ne doit différer de sa position réelle de plus de 0.5 Å (Nous n'avons pu trouver la solution de l'androsténedione par cette méthode car nous ne connaissions pas la configuration du cycle A cyclohéxénique). Cette méthode ne permet donc pas de déterminer des structures de molécules de géométrie inconnue; elle ne se prête pas à l'analyse chimique par voie cristallographique.

Mais ce qui à notre avis réduit considérablement son intérêt c'est la difficulté de trouver une solution satisfaisante quand en plus de la molécule étudiée il y a des inclusions importantes : elle ne permet pratiquement pas la réalisation des structures de complexes.

Cependant il est incontestable qu'elle demeurera toujours le moyen le plus économique d'étudier une série de structures cristallines,qui,tout en n'étant pas isomorphe,présentent,comme les composés stéroïdiques,des ressemblances certaines.

DEUXIEME PARTIE

CONFORMATION MOLECULAIRE

DE STEROÏDES OESTROGENES ET ANDROGENES

Il y a quelques années,ALTONA (1968 [1]) a présenté une étude similaire mais en utilisant des structures possédant toutes, un ou plusieurs atomes lourds et dont la précision est nettement inférieure à celle des structures que nous rapportons ci-dessous.

Nous avons considéré les résultats de 13 structures cristallines :

- 8 ont été déterminées par notre groupe (oestradiol hémihydraté,oestradiol propanol,oestrone I et III (par sublimation), oestrone II (par évaporation),androstanolone et testostérone hydratées, androsténedione. Ces différentes structures cristallines sont brièvement décrites en annexe du présent fascicule.

- 3 ont été déterminées par d'autres cristallographes:

  - oestriol (COOPER 1969)
  - androstérone (HIGH 1966) et épiandrostérone (NORTON 1971).

Enfin nous avons fait appel à 2 structures de rétrostéroïdes :

- dihydroxy 3α 17 β, 5 β androstane (NORTON 1971)
- nor 19 rétro testostérone (B.BUSETTA 1972).

Comme les structures de l'oestriol et l'oestrone III comportent chacune 2 molécules indépendantes,c'est donc une étude statistique sur 15 molécules différentes,que nous présentons ici.

Ces structures ont été déterminées avec une précision suffisante pour permettre une discussion valable des différentes grandeurs : les facteurs résiduels finaux sont compris entre 4 et 7%,les écarts-type correspondant

entre 0,003 et 0,01 Å pour les distances,
entre 0,3° et 1° pour les angles de valence.

Afin de mettre en valeur,l'apport de la cristallographie dans l'étude de la conformation de structure dites "connues",nous avons comparé nos résultats avec les différentes études conformationnelles du noyau stéroïdique, présentées dans la littérature

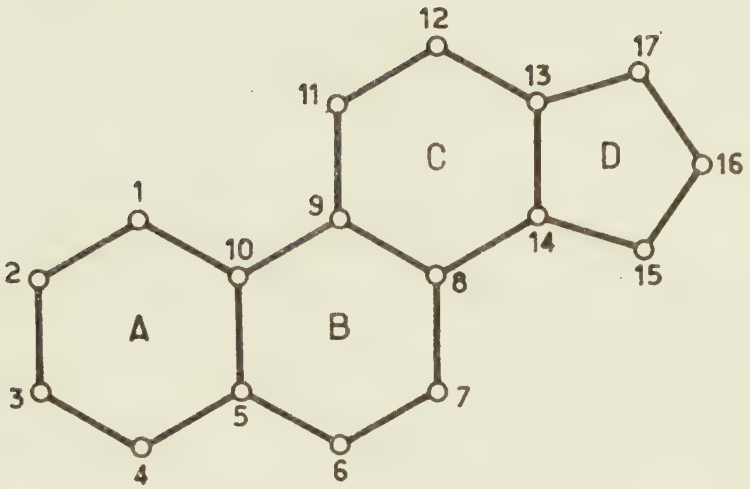
2-1 *RAPPEL DE LA NOMENCLATURE UTILISE POUR LA DESCRIPTION DES STEROIDES*

On appelle stéroïdes un composé dont le squelette principal est formé d'un ensemble de 4 cycles hydrocarbonés :

- Les 3 premiers sont des cycles à 6 carbones. Le cycle A est aromatique,cyclohéxenique ou cyclohexanique les cycles B et C cyclohéxénique ou cyclohéxanique. Ils ont toujours une configuration "chaise".

- Le cycle D est un cyclopentane. La jonction C/D est toujours trans.

Les carbones C_{13} et C_{10} peuvent porter des groupements méthyles que l'on note respectivement C_{18} et C_{19}.



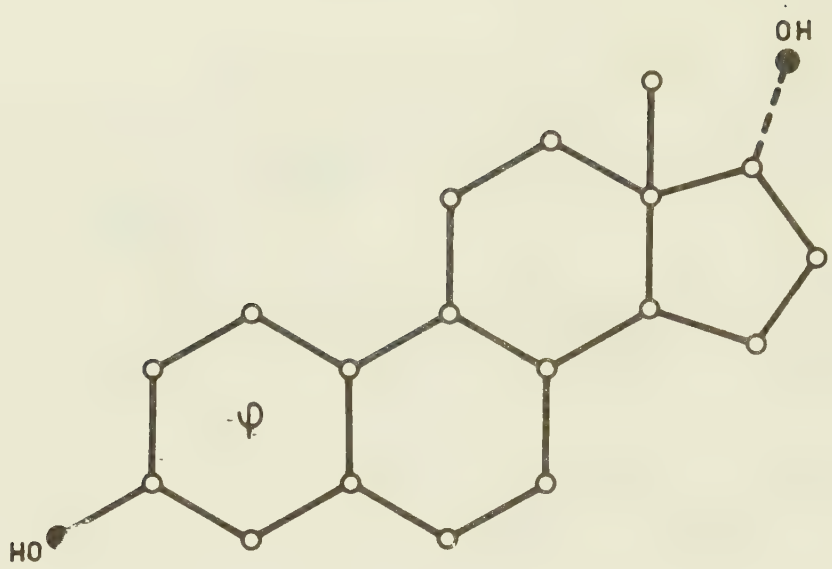
Dans un oestrogène le cycle A est aromatique et il y a un méthyle C_{18}; il dérive d'un squelette à 18 atomes de carbone : l'oestrane.

Dans un androgène le cycle A est soit cyclohéxanique soit $\Delta_{4.5}$ cyclohéxénique; il y a généralement 2 méthyles C_{18} et C_{19} : il dérive d'un squelette à 19 atomes de carbone,l'androstane ou l'androstène suivant les cas. Quand le méthyle C_{19} est absent,on obtient un dérivé appelé nor-( ) (nor-testostérone,...)

La jonction C/D étant toujours trans,le méthyle C_{18} est toujours situé d'un même côté de la molécule,on conviendra qu'il est au dessus du plan moyen de la molécule . Les autres substituants sont définis par rapport à ce groupement.

- si un substituant est situé en dessus de la molécule (du même côté que le méthyle C_{18}) il est dit en position β (l'oestradiol est le dérivé hydroxy 17 β)

- s'il est situé en dessous il est dit en position α (l'iso oestradiol est le dérivé hydroxy 17α la liaison correspondante se représente en pointillés).



Deux cycles B et C seront en position trans si les substituants portés par les atomes communs sont situés de part et d'autre du plan moyen des cycles (en position α et β respectivement). L'ensemble B,C est alors relativement plan.

La jonction B/C sera cis si les substituants sont tous les deux d'un même cotê (tous les deux α ou tous les deux β). Les cycles B et C sont alors sensiblement perpendiculaires.

Pour les composés hormonaux les 3 jonctions A/B ou B/C et C/D sont **trans**; on dit qu'ils appartiennent à la série "normale".

Si l'une des jonctions est cis,on a affaire à un dérivé rétro. On parlera ainsi de rétrostéroïde A/B ou B/C.

Rappelons enfin pour terminer les véritables dénominations de composés étudiés dans ce fascicule.

- l'oestradiol est le dihydroxy-3,17 β oestratriène 1,3,5
- l'oestrone,l'hydroxy 3 oxo 17 oestratriène 1,3,5

- l'androstérone,l'hydroxy 3α oxo 17,5α-androstane alors que l'épiandrostérone est le dérivé hydroxy 3β

-l'androstanolone,l'hydroxy 17β oxo 3 5α-androstane

- la testostérone,hydroxy 17β oxo 3 androstène 4

- l'androsténédione,dioxo 3-17 androstène 4

Ils appartiennent à la série normale.

2-2 ETUDE DU CYCLE A

2-2-1 CYCLE A AROMATIQUE (oestrogène)

A partir des diverses structures des stéroïdes oestrogène il a été possible de calculer un cycle A moyen *

Une observation a alors été estimée différente de celle relevée pour la référence chaque fois qu'un écart significatif au seuil de 99% a été rencontré,c'est-à-dire, si σ' désigne l'écart type de cette observation,chaque fois que l'écart était supérieur à $2,58 \sqrt{\sigma^2 + \sigma'^2}$

Puis les molécules que l'on pouvait considérer comme identiques à la référence nous ont servi à définir une molécule moyenne. La valeur moyenne d'une distance intératomique est définie à partir de l'ensemble des observations d_i pour chaque molécule i :

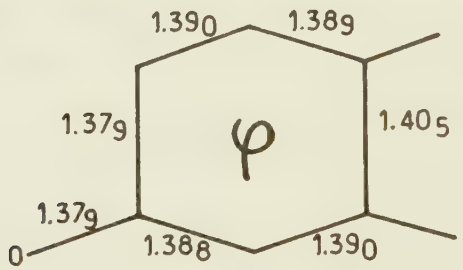
$$d_m = \frac{\sum_i d_i/\sigma_i^2}{\sum_i 1/\sigma_i^2}$$, ou σ_i représente l'écart type associé à d_i

* *Nous avons d'abord comparé les grandeurs obtenues pour chacunes des structures avec celles observées pour l'oestrone II qui est la plus précise σ = 0,003 Å prise comme référence.*

Cette valeur d_m est associée à un nouvel écart type $\sigma_m = 1/\sqrt{\sum_i 1/\sigma_i^2}$

Dans ce calcul,nous n'avons pas tenu compte des résultats obtenus pour l'oestrone sublimé car ils diffèrent notablement des valeurs observées pour les autres structures. De même,pour le calcul de liaison O_3-C_3 nous avons également écarté la distance observée dans l'oestrone II, qui semble plus courtes que dans les autres composés.

Les distances intératomiques du cycle A moyen sont alors :



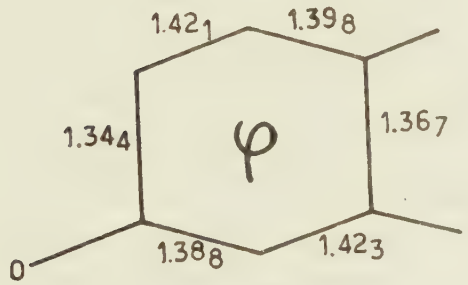
Les écarts types sur ces distances sont égaux à $2,2 \times 10^{-3}$ Å (sauf pour la liaison C_3-O_3 ou l'on obtient $3,1 \times 10^{-3}$ Å); dès lors 2 liaisons seront significativement différentes si leur écart est supérieur à 8×10^{-3} Å.

Les liaisons C_{10}-C_1,C_1-C_2,C_3-C_4 et C_4-C_5 sont identiques,et ne diffèrent pas de façon significative de la valeur théorique ($1,39_5$ Å) calculée pour le cycle benzénique. Par contre la liaison C_5-C_{10} est un peu plus longue, alors qu'au contraire la liaison C_2-C_3 est légèrement raccourcie.

Cette légère modification du cycle A ne semble pas être due à l'action du champ cristallin puisqu'on l'observe pour des structures aussi différentes que l'oestrone II ($d_{C_2-C_3}$ = 1,38$_1$ Å) et que l'oestradiol hémihydraté ($d_{C_2-C_3}$ = 1,37 Å) .

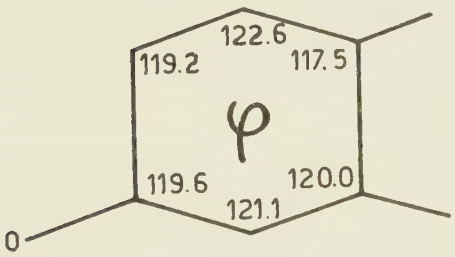
Dans l'oestrone II, la liaison C_3-O_3 est plus courte (1,36$_3$ Å) que la valeur moyenne calculée. A notre avis ce phénomène est lié au fait que les liaisons hydrogène rencontrées dans cette structure sont moins énergétiques que les liaisons obtenues dans les enchaînement quasi-linéaires (voir chap. 3-4)

Dans l'oestrone sublimé forme I les distances C_2-C_3 et C_5-C_{10} sont très fortement raccourcies,au contraire les liaisons C_1-C_2 et C_4-C_5 sont plus longues que les valeurs observées pour l'ensemble des autres stéroïdes oestrogènes. Peut on dire pour ce composé que les caractères de double liaison est renforcée davantage au niveau des liaisons C_2-C_3 et C_5-C_{10} au détriment des liaisons adjacentes ? Comme on le verra au chapitre 3,les contacts intératomiques sont très faibles dans cette structure et on ne peut considérer le champ cristallin comme responsable de cette anomalie. Nous pensons qu'il ne faut pas attacher une trop grande importance à ces résultats; la structure ayant une forte agitation thermique on pourrait imputer ces écarts à une mauvaise correstion de ce phénomène,(les atomes C_2 et C_5 pouvant alors être considérés comme placés de façon peu précise).



σ = 0 01 Å

Dans les différentes structures étudiées,aucun des angles de valence internes du cycle A ne présente de particularités significatives;nous avons pu définir le cycle "moyen" sur l'ensemble des observations :



l'écart type sur ces angles est égal à 0,2°
Nous remarquerons la fermeture d'environ 2°5 de l'angle de valence $C_5-\hat{C}_{10}-C_1$ par rapport à la valeur théorique (120°,0) accompagnée d'une ouverture de même amplitude de l'angle adjacent $C_{10}-\hat{C}_1-C_2$. Ce phénomène est peut être du à une contrainte stérique due aux intéractions entre les hydrogènes du carbone C_{11} du cycle C avec l'hydrogène porté par le carbone C_1 (on observe en effet à ce niveau des contacts intératomiques de l'ordre de 2,08 Å entre atomes d'hydrogène). Cet encombrement stérique,semblant jouer un role encore plus important sur la géométrie du cycle B cyclohéxénique,nous le verrons à ce propos.

Sur le schéma ci-dessus nous n'avons pas fait figurer les angles de valences relatifs à la liaison $C_3 - O_3$, car ils varient fortement d'une structure à l'autre . Ils ne sont symétriques que pour une des molécules de l'oestriol.

	$C_2-C_3-O_3$	$C_4-C_3-O_3$	$\delta\theta$ significatif
Oestradiol H_2O	120°,9	118°,8	1°,8
Oestradiol + propanol	121°,7	119°,2	1°,1
Oestrone II	122°,7	118°,2	0°,6
Oestrone sublimé I	117°,9	121°,4	2°,4
Oestrone sublimé III	123°,3 124°,5	117°,6 116°,0	2°,4
Oestriol	118°,6 119°,3	120°,6 119°,4	1°,6

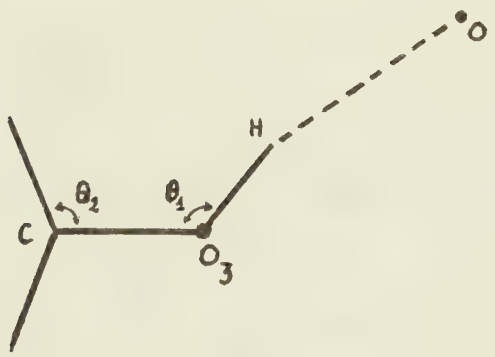
Pour les autres structures,les angles de valence de part et d'autre de la liaison C_3-O_3 sont significativement dissymétrique.

Cette dissymétrie peut être considérée comme la conséquence de l'existence de liaisons hydrogène au niveau de l'oxygène phénolique. Mais,alors que l'on aurait pu s'attendre à priori à un phénomène d'attraction entre les atomes liès par liaisons hydrogène,la diminution de l'angle de valence s'établit dans la direction opposée à cette liaison quand elle est unique comme dans l'oestrone, ou à la liaison la plus énergétique quand l'oxygène phénolique est à la fois donneur et accepteur.

Cependant cette contradiction apparente s'explique dès l'instant où la qualité des mesures permet la localisation des atomes d'hydrogène engagés dans de telles liaisons.

On s'aperçoit que la diminution de l'angle de valence se fait dans la direction opposée à celle de l'atome

d'hydrogène, quelle que soit les énergies relatives des deux liaisons



Nous avons d'abord pensé, à partir du modèle électrostatique de la liaison hydrogène que ce phénomène de répulsion entre atome d'oxygène était du aux charges négatives localisées sur ces atomes.
Mais il est plus vraisemblable qu'il soit le résultat d'une minimisation de l'énergie potentielle au niveau de l'oxygène phénolique. Cette énergie peut se décomposer en trois termes :

$$w = w_H + w_{\theta 1} + w_{\theta 2}$$

w_H représente l'énergie de la liaison hydrogène, elle est d'autant plus grande que la distance entre atomes d'oxygène est faible et que l'atome d'hydrogène se rapproche de l'axe défini par ces 2 atomes .

$w_{\theta 1} + w_{\theta 2}$ représente l'énergie d'ouverture des angles de valence au niveau de l'atome d'oxygène O_3 et au niveau de l'atome de carbone C_3. Elle est minimum si l'angle de valence a la valeur théorique θ_o, s'il a une valeur différente θ , l'augmentation d'énergie correspondante est la forme $K(\theta-\theta_o)^2$.
Ces 2 types d'énergie varient en sens inverse et finalement la position d'équilibre correspond à une ouverture de l'angle de valence θ_2 :

Pour favoriser la localisation axiale de l'atome d'hydrogène il est nécessaire que l'un des angles de valence θ_1 et θ_2 s'ouvre. L'ouverture nécessaire sur θ_1 serait trop importante, c'est donc au niveau du carbone qu'a lieu cette ouverture.

x x
x

Théoriquement le cycle aromatique A est plan; tous ses angles dièdres devraient être nuls. En réalité il n'en est pas ainsi et si l'on excepte une fois de plus l'oestrone sublimé III, les angles dièdres observés diffèrent de zéro et sont tous de même signe .*

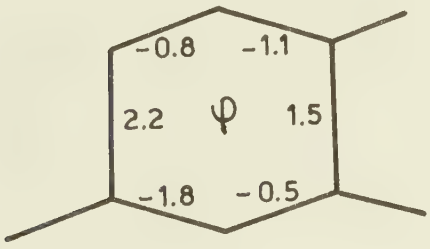
Nous avons donc calculé un cycle "moyen"

* *Pour définir l'angle dièdre relatif à 4 atomes a, (b-c), d (que l'on peut considérer comme l'angle de torsion autour de la liaison intératomique b-c) nous avons utilisé la convention de signe de Klyne-Prelog (11) :*

Si, sur la projection de Newman des 4 atomes a,b,c,d, les sens de la rotation qui place la trace de la liaison (ab) située en avant de la liaison centrale, sur celle de la liaison (cd) située en arrière, est celui des aiguilles d'une montre, on compte positivement l'angle dièdre du plan (abc) et (bcd).

de la même façon que précedemment en pondérant les valeurs observées à l'aide de l'écart type σ_ϕ (*) sur les angles dièdres :

Les angles dièdres observés pour le cycle A aromatique sont représentés ci-dessous.



l'écart type est $\sigma_\phi = 0,4°$

* *Si σ_a est l'écart type sur les coordonnées atomiques exprimées en Å, l'écart type sur les angles de torsion ϕ peut être calculé de façon approchée par la relation de Hubert (Helv.Chem.Acta(1961)44 p 20 27) :*

$$\sigma_\phi = \frac{4\sigma_a^2}{d^2 \sin^2\theta}(1 - (\cos\phi + 1)(1-\cos\theta)\cos\theta)$$

où d représente la distance carbone-carbone (1,39 ou 1,54 Å) et θ l'angle de valence moyen (120° ou 110°)

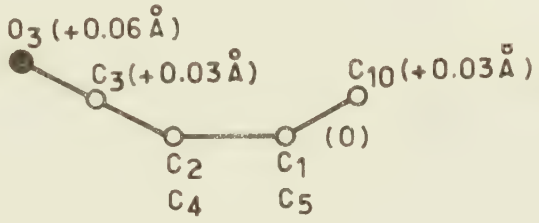
Pour le cycle A aromatique nous avons pris $\cos\phi = 1$ pour les cyclohexanes en forme "chaise"; on relie $\cos\phi$ à θ par la relation

$$\cos\phi = \frac{-\cos\theta}{1 + \cos\theta}$$

ou

$$\cos\phi/_2 = \frac{1}{2\cos\theta/_2}$$

Le cycle A est légèrement déformé et il a tendance à adopter une déformation à caractère flexible assez proche du genre "bateau". On peut illustrer ce type de cycle par le schéma ci-dessous où les atomes sont rapportés au plan moyen C_1 C_2 C_4 C_5.

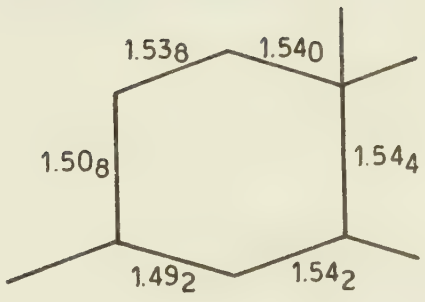


Dans l'oestrone sublimé III le cycle A ne peut non plus être considéré comme plan, il adopte alors une déformation qui rappelle plutôt la forme "chaise". Mais on ne peut encore attribuer cette anomalie avec certitude à la formation à haute température de la molécule; elle peut provenir d'une mauvaise localisation des atomes de carbone C_2 et C_5.

2-2-2 CYCLE A CYCLOHEXANIQUE

C'est le cycle que l'on trouve dans les structures de l'androstérone, de l'épiandrosterone, et de l'androstanolone. Cette dernière se différencie cependant des 2 premières car l'atome de carbone C_3 a une hybridation Sp^2 (il porte une fonction cétone) au lieu d'être Sp^3 (atome de carbone hydroxylé).

Aucune des distances carbone-carbone ne diffèrent de façon significative entre ces 3 structures. Nous avons défini le cycle moyen sur l'ensemble des distances interatomiques :



$\sigma = 3,5 \times 10^{-3}$ Å

δ significatif $= 9 \times 10^{-3}$ Å

$\sigma = 3.5 \times 10^{-3}$ Å

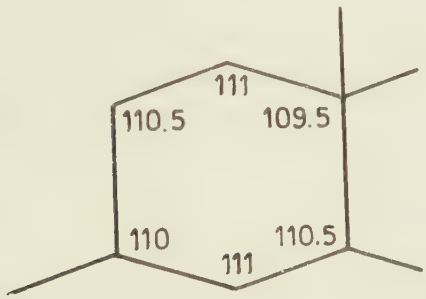
δ sign. $= 9 \times 10^{-3}$ Å

La distance C = O cétonique est égale à $1,21_9$ Å ($\sigma = 6 \times 10^{-3}$ Å) dans l'androstanolone. Les distances C-OH sont respectivement égales à $1,44_4$ et $1,43_0$ Å ($\sigma = 6 \times 10^{-3}$ Å) dans l'androstérone et l'épiandrostérone. Le cycle obtenu est symétrique par rapport à l'axe des atomes C_3 et C_{10}. On notera le raccourcissement des liaisons C_2-C_3 et C_3-C_4 relatives au carbone porteur de l'oxygène par rapport aux liaisons théoriques $1,51_5$ Å (liaison Sp^3-Sp^2) du cyclohéxanone et à fortiori par rapport aux liaisons du cyclohexanol.

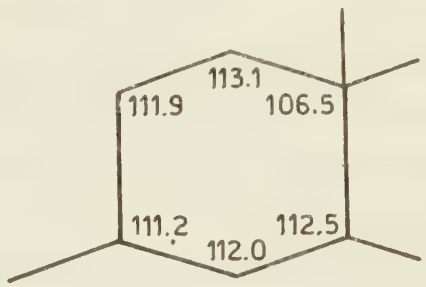
Toutes les autres liaisons ne différent pas de façon significative de la valeur théorique $1,53_3$ Å prévue pour une liaison Sp^3-Sp^3.

x x
x

La configuration symétrique du cycle A cyclohéxanique se retrouve au niveau des angles de valence. Pour le cycle moyen construit à partir des androstérones, nous obtenons des valeurs en bon accord avec celles calculées théoriquement par Bucourt et Hainaut (3) pour un cyclohéxane substitué en 5 et 10 (jonction A/B):



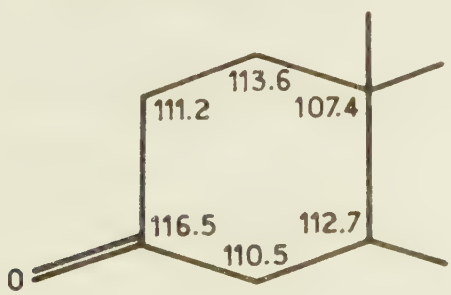
Valeurs théoriques



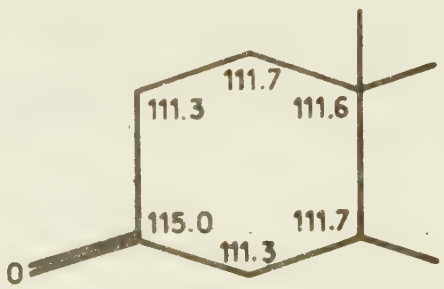
$\sigma = 0.25°$

De la même façon qu'en série oestrogène, nous remarquerons la fermeture de l'angle de valence C_5-C_{10}-C_1; cette déformation d'environ 3°, accompagnée d'une ouverture de 2° des angles de valence adjacents, provient vraisemblablement encore de l'influence stérique de l'atome de carbone C_{11}.

Le cycle A de l'androstanolone reproduit également à quelques différences près la cyclohéxanone théorique. On remarquera encore la fermeture de l'angle de valence de l'atome C_{10} entrainant l'ouverture des angles de valence des atomes adjacents C_5 et C_1.



$\sigma = 0.6°$



Valeurs théoriques

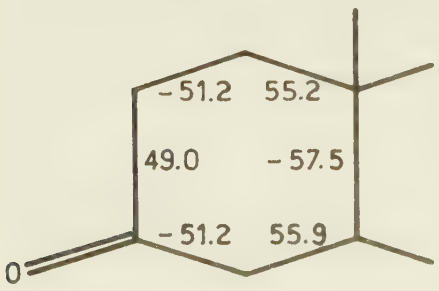
Pour les angles de valence relatifs à la liaison C-O,nous observons le même phénomène que pour les oestrogènes :

- dans l'androstérone l'atome O_3 est engagé dans une liaison hydrogène,de faible énergie;on observe une dissymétrie nette (107°,1 et 111°,0).

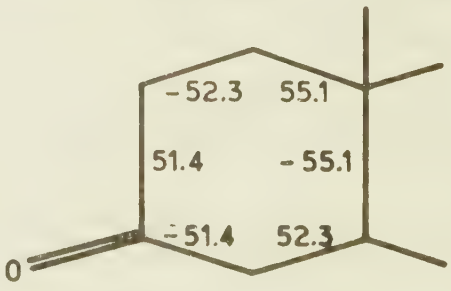
- dans l'épiandrostérone,la différence observée n'est pas significative (110°,8 et 109°,2) bien que la liaison hydrogène soit légèrement plus forte (d = 3,94 Å); cependant la déformation angulaire se produit dans la direction attendue.

-Mais dans l'androstanolone où l'on a une liaison carbonyle plus rigide et où de plus l'atome d'oxygène O_3 n'est engagé que dans une liaison hydrogène de faible énergie,les angles de valence intéressés ne sont pas significativement différents (121°2 et 122°7).

Dans l'androstanolone,les angles dièdres correspondent aux valeurs théoriques prédites pour une cyclohéxanone non substituée;ils sont cependant légèrement plus élevés (la valeur moyenne de l'écart entre valeurs expérimentales et valeurs théoriques est en effet positive<Δ> =0,4°) Le forme "chaise" est donc plus prononcée dans cette structure.

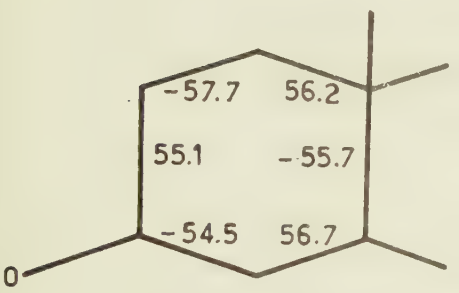


σ = 1.1°

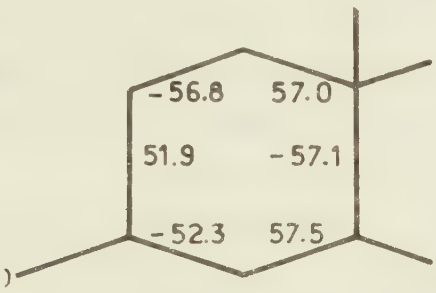


Valeurs théoriques

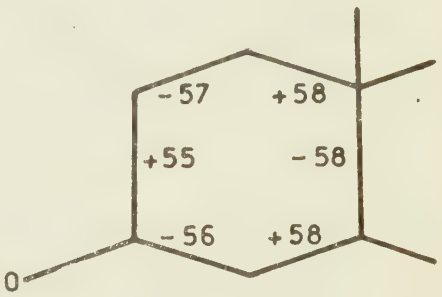
Le phénomène inverse se produit dans l'épiandrostérone où l'on observe un aplatissement du cycle A par rapport au cyclohéxane théorique substitué : l'écart angulaire moyen observé est en effet négatif $\langle\Delta\rangle = -1°,0$. Cet aplatissement explique la légère ouverture des angles de valence du cycle par rapport aux valeurs théoriques qui s'ajoute aux déformations précédemment étudiées.



Epiandrostérone
$\sigma = 1.1°$



Androstérone
$\sigma = 1.1°$



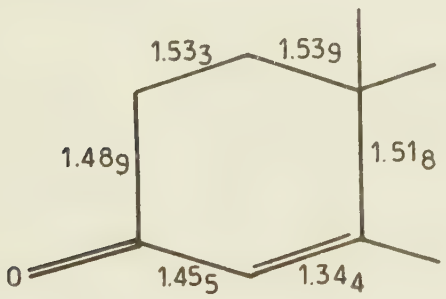
Dans l'androstérone, l' aplatissement de la forme "chaise" est encore plus marqué ($\langle\Delta\rangle = 1,5°$) et il intéresse surtout les angles dièdres au niveau des liaisons de valence de l'atome de carbone C_3. Mais cette déformation ne doit pas être considérée comme une propriété particulière de la molécule d'androstérone; à notre avis elle dépend essentiellement de l'influence du champ cristallin. En effet, si dans l'épiandrostérone la liaison hydrogène engageant l'atome d'oxygène O_3 s'établit presque parallèlement au cycle A, dans l'androstérone la composante de cette liaison perpendiculaire au cycle A est loin d'être négligeable et le phénomène de "répulsion" entre atome d'oxygène que nous avons précédemment décrit, favorise l' aplatissement du cycle A dans ce composé.

2-2-3 CYCLE A CYCLOHEXENIQUE

Nous avons rencontré un cycle de ce type dans les structures de l'androsténédione et de la testostérone mais aussi pour la 19 nor rétrotestostérone qui a fait l'objet d'un travail différent ([4]).

A partir de ces 3 structures il nous a été possible de définir un cycle A moyen. L'atome de carbone C_3 porte dans toutes ces structures une fonction cétone, le cycle A représente une cyclohéxénone substituée.

Entre la testostérone et la 19 nor rétrotestostérone les distances intératomiques observées ne différent pas de façon significative par contre dans l'androsténédione les doubles liaisons $C_3 = O_3$ et $C_5 = C_4$ ont un caractère plus marquée :



$\sigma = 0.003 \text{Å}$

les distances intératomiques observées sont respectivement $1,22_5$ Å (*) (au lieu de $1,23_5$Å) et $1,32_1$ Å (au lieu de $1,34_4$Å). Dans cette structure la liaison entre les atomes C_1 et C_2 est également plus courte ($1,50_3$ Å) et a été aussi écartée lors de l'évaluation du cycle moyen.

Les atomes O_3, C_3, C_4, C_5 situés à la base du cycle forment un système diénique susceptible de présenter un phénomène de conjugaison. Cependant il n'est pas très marqué

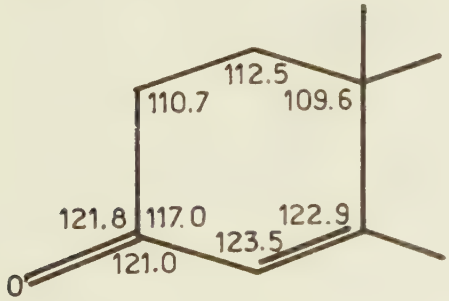
* Cet écart observé peut être du au fait que cet atome n'est engagé dans aucune liaison hydrogène.

car ces quatre atomes ne forment pas un ensemble absolument plan. La liaison cétonique C_3-O_3 est cependant plus longue dans ce cas que celle que nous avons observée sur le cyclohéxane de l'androstanolone ($1,21_9$ Å) et que celle que nous verrons ultérieurement sur le cycle D cyclopentanique ($1,20_9$ Å).

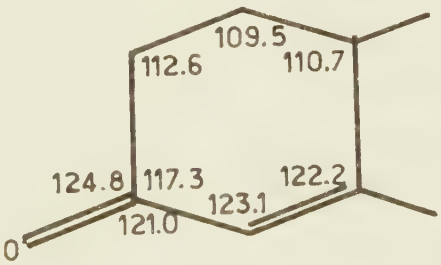
La liaison C_4 - C_5 ($1,34_4$ Å) a une longueur voisine de celle prévue pour une double liaison éthylénique; par contre la liaison C_2-C_3 est plus courte que la liaison Sp^3-Sp^2 théorique ($1,50_5$ Å).

x x
x

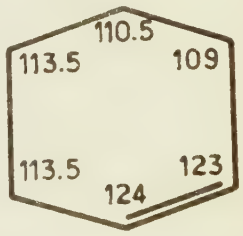
Pour les angles de valence, les valeurs rencontrées dans la 19 nor testostérone différent significativement de celles observées pour les 2 autres structures. Nous avons fait figurer ci-dessous la cycle moyen construit à partir de la testostérone et de l'androsténédione, ainsi que celui observé pour la 19 nor rétrotestostérone.



testosterone
androstenedione



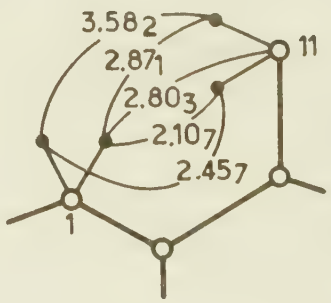
19 nor-retrosterone



cyclohexene

Les angles de valence des atomes C_4 et C_5 sont effectivement plus ouverts que l'angle de valence d'un carbone Sp^2 mais cette déformation était déjà prévue par R. Bucourt (2) pour le cyclohéxéne non substitué. La valeur de l'angle de valence du carbone C_3 est partiquement la même pour les trois structures (117°,0),par contre, les valeurs des angles de valence des atomes C_1 et C_2 sont permutés dans la 19 nor rétrotestostérone par rapport à ce que l'on observe dans la testostérone et l'androsténédione. Notons aussi, pour ces deux composés,que, la liaison carbonyle C_3-O_3 étant relativement rigide et l'oxygène O_3 faiblement lié par la liaison hydrogène,les angles de valence C_2-C_3-O_3 et C_4-C_3-O_3 ont des valeurs statistiquement identiques.

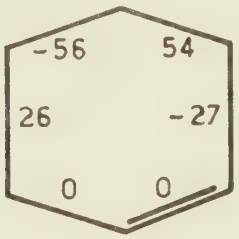
On ne remarque pas,ici, de fermeture de l'angle de valence du carbone C_{10} par rapport à la valeur théorique comparable à celles rencontrées dans le cas du cycle A aromatique ou cyclohéxanique. Il semblerait que dans ces structures,où le cycle A est relativement souple,les intéractions entre hydrogènes des carbones C_1 et C_{11} sont nettement moins importantes (On comparera les distances rapportées ci-contre,avec celles observées pour l'oestrone III au paragraphe (2-3-1).

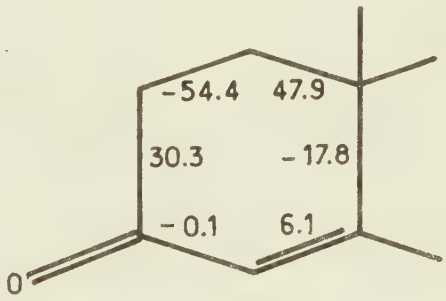


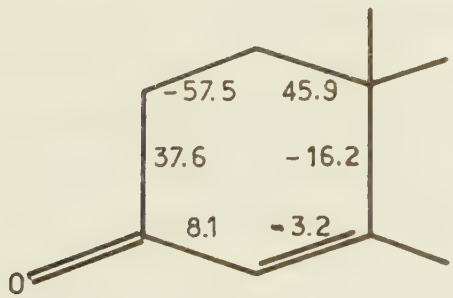
Il n'est pas possible d'établir un cycle "moyen" à partir des angles dièdres observés pour ces différents composés. L'ensemble cyclohéxénique n'est pas suffisamment rigide pour que les dièdres restent indépendants de l'action du champ cristallin comme ils le sont dans le cas d'un cycle

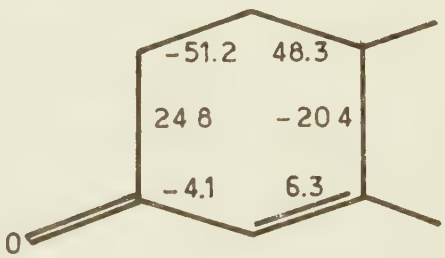
aromatique ou cyclohexanique. Deux conformations sont généralement possibles pour un cyclohéxéne : la forme monoplanaire (ou demi chaise) et la forme 1-2 diplanaire (ou sofa)(*).

Bien qu'elle corresponde à un état énergétique plus élevé que la forme monoplanaire c'est la forme 1-2 diplanaire que nous trouvons ici. Cette solution de faible énergie (0,8 kcal) pour résoudre le problème de l'encombrement des hydrogènes des atomes C_1 et C_{11} est préférable à celle qui porterait sur une variation de l'angle de valence C_{10} comme dans le cas des cycles précédents.









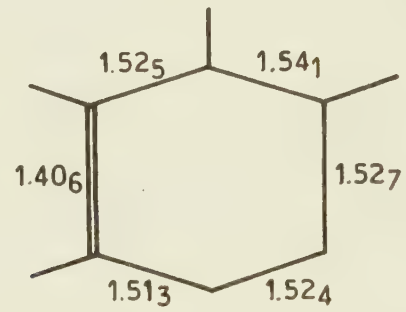
* *Dans la forme monoplanaire, les 4 atomes adjacents à la double liaison sont dans un même plan; les 2 atomes restants sont situés de part et d'autre de ce plan.*

Dans la forme 1-2 diplanaire, cinq atomes du cyclohexéne sont coplanaires.

2-3 CYCLE B

2-3-1 CYCLE B CYCLOHEXENIQUE (Oestrogène)

Pour établir un cycle B moyen (distances intératomiques), nous avons laissé de cotê les résultats observés sur l'oestriol et sur la molécule 1 d'oestrone III car ils comportent des longueurs de liaison qui diffèrent significativement de celle rencontrées sur l'oestrone II prise comme référence. Les longueurs obtenues sont schématisées ci-dessous.

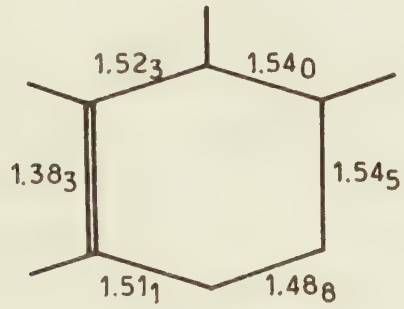


$\sigma = 2.2 \times 10^{-3}$ Å $\quad \delta$ sign. $= 8 \times 10^{-3}$ Å

Elles ne différent pas de façon significative des liaisons théoriques : $1,53_3$ Å pour une liaison Sp^3-Sp^3 (C_8-C_9; C_7-C_8; C_6-C_7) $1,50_5$ Å pour une liaison Sp^3-Sp^2 (C_5-C_6). Cependant la liaison C_9-C_{10} est plus longue. Cet allongement peut encore s'expliquer par l'encombrement stérique des atomes d'hydrogène portés par les carbones C_1 et C_{11} (voir ci-après).

Pour les "molécules 1" d'oestriol et d'oestrone III nous observons des cycles B identiques, mais les longueurs de liaison différent des valeurs reportées ci-dessus et correspondent à une conformation différente du cycle.

Pour ces 2 structures nous pouvons également définir un cycle moyen.



$\sigma = 6 \times 10^{-3}$ Å

Ce cycle diffère du précédent essentiellement par un raccourcissement important de la liaison C_6-C_7 accompagné d'un léger allongement de C_7-C_8. Ce raccourcissement se retrouvant sur deux structures différentes il ne peut être imputé à une erreur systématique incontrolable; il faut donc essayer de l'expliquer.

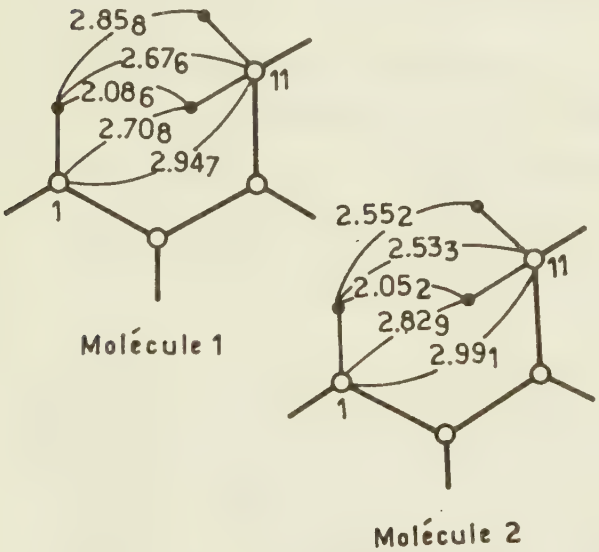
Dans son étude de l'oestriol A.Cooper admet que l'intéraction entre les atomes C_1 et C_{11} est responsable de la déformation du cycle B (la torsion de la liaison C_6-C_7 entrainent des positions relatives différentes des atomes d'hydrogène portés par ces 2 carbones).

Il estime alors que cette torsion a pu placer les électrons π de ces 2 atomes de façon qu'il y ait un recouvrement partiel de ces orbitales. La liaison C_6-C_7 présenterait un caractère partiel de double liaison,expliquant son raccourcissement et l'ouverture de l'angle de valence du carbone C_6 (115°,6)

Cette explication ne nous semble guère plausible: Car l'angle de valence de l'atome C_7 conserve une valeur voisine de la valeur théorique. De plus il existe d'autres structures de composés stéroïdiques (voir par exemple ceux décrits

en annexe) où pour des angles de torsion du même ordre de grandeur (36°) il n'y a pas raccourcissement de la liaison correspondante.

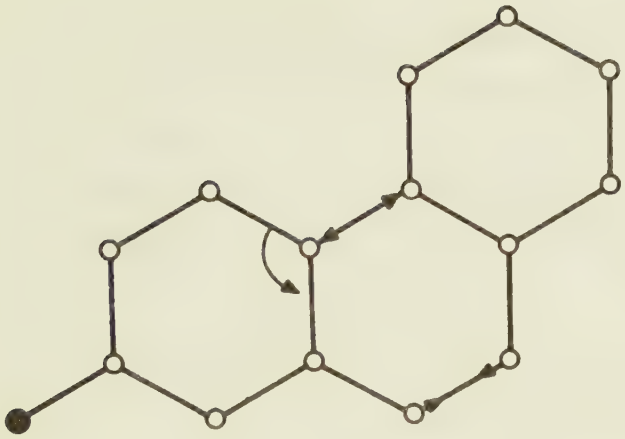
Il y a peu de chance que la déformation du cycle B observée sur les "molécules 1" d'oestriol et d'oestrone III soit due aux intéractions entre hydrogènes des carbone C_1 et C_{11}. Nous avons fait figurer ci-dessous les différents contacts intératomiques observés à ce niveau pour les 2 molécules d'oestrone III. La molécule 1 correspond aux contacts les plus faibles au niveau des atomes d'hydrogène :



On observe par exemple un contact de 2,05$_2$ Å dans la molécule 2 au lieu de 2,08$_6$Å (dans l'oestriol c'est cependant l'inverse, les valeurs correspondantes sont respectivement 2,08$_4$Å et 2,04$_2$ Å). Au contraire les contacts entre atomes de carbone C_1 et C_{11} sont plus forts dans la molécule 1.

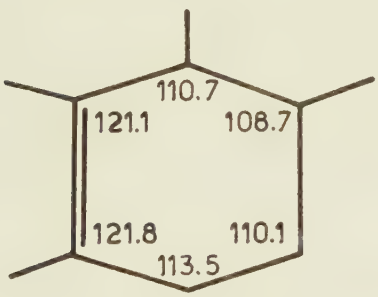
La forme du cycle B rencontrée dans la molécule 2 semble même correspondre à la forme énergétiquement la plus stable ; c'est celle que l'on observe pour tous les autres stéroïdes oestrogènes.

Nous pensons plutôt que la déformation observée sur le cycle B provient d'influences extérieures et notamment des intéractions méthyl-phényle dont nous parlerons au chapitre III ; cette déformation augmentant l'encombrement stérique, l'allongement de la liaison C_9-C_{10} et la fermeture de l'angle de valence C_1-C_{10}-C_5 ne suffisent plus pour écarter les atomes C_1 et C_{11}. Pour ouvrir davantage l'angle de

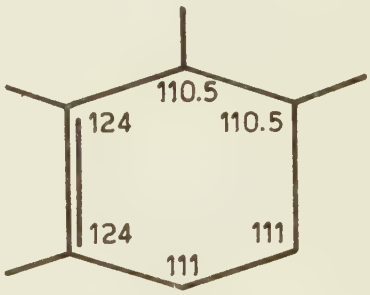


liaison C_{10}-C_1 et C_9-C_{11} on peut par exemple raccourcir la liaison C_6-C_7 cette modification qui nécessite moins d'énergie(*) prévaut au moment de la cristallisation.

Les angles de valence moyens du cycle B cyclohéxénique ont été calculés à l'aide de toutes les structures de stéroïdes oestrogènes décrites en annexe. Nous avons seulement écarté les valeurs des angles de valence de l'atome C_6 des molécules 1 de l'oestriol et de l'oestrone III.



$\sigma = 0.2°$



Forme théorique

* *L'énergie d'allongement ou de raccourcissement d'une liaison peut s'écrire sous la forme* $E(l) = K(l-l_0)^2$. *Pour avoir l'énergie globale correspondant à une molécule il suffit d'additionner les différentes énergies. L'écart de longueur* $(l-l_0)$ *intervenant au carré dans cette expression, si l'écartement entre* C_1 *et* C_{11} *peut se réaliser de différentes monières, de légères modifications portant sur plusieurs liaisons* C_9-C_{10} *et* C_6-C_7 *sont plus économiques en énergie qu'une modification importante sur une seule* (C_9-C_{10} *par exemple).*

Ce cycle moyen peut être comparé à la forme théorique monoplanaire substituée décrite par R.BUCOURT (modèle 6d ~~dans~~ (2)),bien que l'ouverture de l'angle de valence de l'atome de carbone C_6 (113°,1) corresponde plutôt à la forme 1-2 diplanaire substituée (modèle 7d ~~dans~~ (2)); en réalité comme nous allons le voir avec les angles dièdres il semble que le cycle B cyclohéxénique prenne dans les différentes structures une conformation intermédiaire entre ces 2 formes théoriques.

Pour passer de la forme la plus stable (monoplanaire) à la forme 1-2 diplanaire,l'énergie nécessaire est relativement faible (0,8 Kcal/mol) il est de ce fait très difficile d'expliquer l'apparition d'une forme particulière. Les explications de H.J.Geise (8a) qui attribuait la forme sofa observée dans la 4 bromoestrone et la forme monoplaire observée dans la 4 bromoestradiol à une transmission conformationnelle différente de la part du cycle D (qui dans le premier cas porte une fonction cétone en 17 et dans le deuxième un groupement hydroxyle-17β) nous semblent illusoires: les structures de l'oestradiol et celles de l'oestrone I et II que nous avons déterminées,ne présentent pas de différences notables au niveau du cycle B. Par contre dans le tableau ci-dessous où nous avons en quelque sorte classé les différentes structures obtenues suivant leur degré de transition entre les deux formes théoriques extrêmes,on s'aperçoit que les 2 formes moléculaires observées dans les structures monocliniques de l'oestriol et de l'oestrone III se placent aux deux extrémités du tableau. Dès lors si l'influence des phénomènes de transmission conformationnelles sur la valeur des angles dièdres peut expliquer les modifications observées,du fait des faibles quantités d'énergie permettant de passer d'une forme à l'autre,les actions extérieures (liaisons hydrogène et forces de Van der Waals

intermoléculaires) doivent également avoir une influence importante et sont sans doute,en réalité,seules responsables du phénomène considéré.

Dans le cycle B des différents stéroïdes oestrogènes,2 angles dièdres gardent une valeur à peu près constante :

- le dièdre 7-8 $\langle\phi\rangle = -66°,8$

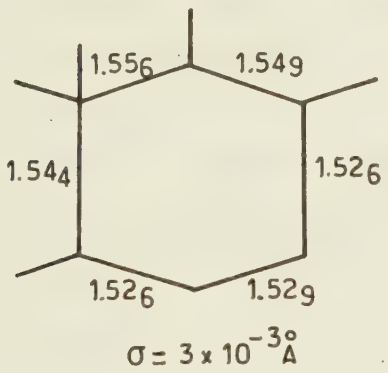
- le dièdre 8-9 (jonction B/C) $\langle\phi\rangle = 52°,0$

Dans les molécules 1 d'oestriol et d'oestrone III on rencontre cependant des valeurs différentes : le dièdre 7-8 y est égal respectivement à - 64°,0 et - 64°,5 et surtout le dièdre au niveau de la jonction B/C est nettement plus ouvert - 59°9 et 57°,6 respectivement.

Angles dièdres	10-5	5-6	6-7	9-10
forme 1-2 diplanaire 0,8 Kcal (sofa)	0°	0°	29°	-28°
Oestriol"1" σ = 1,3°	3°,8	-6°,4	36°3	-30°,8
Oestrone III "1" σ = 2°0	3°,5	-8°,7	39°3	-28°,9
Oestradiol + H_2O σ = 1,4	2°,5	-9°,3	43°,1	-19°,4
Oestradiol + prop σ = 0,9°	1°	-11°,5	44°,4	-19°,7
Oestrone I σ = 2°,0	4°	-14°,7	45°,6	-23°,2
Oestrone III "2" σ = 2°,0	2°,3	-15°,0	46°,7	-20°,1
Oestrone II σ = 0°,5	1°	-15°,3	48°,2	-19°,9
Oestriol "2" σ = 1°,3	5°,8	-18°,7	48°,0	-22°,5
Forme monopolaire 0 Kcal (demi chaise)	0°	-14°	44°	-17°

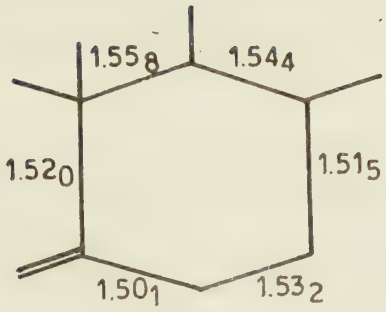
2-3-2 CYCLE B CYCLOHEXANIQUE (androgène)

Si l'on se réferre aux 3 molécules utilisées (androstérones et androstanolone), le cycle B cyclohéxanique apparait beaucoup plus stable. Que se soit aussi bien au niveau des longueurs de liaison et angles de valence, que pour les angles dièdres, les valeurs observées ne différent pas de façon significative d'une mesure à l'autre. Il y a néanmoins une exception : dans la structure de l'androstérone , DF High obtint une distance C_6-C_7 beaucoup plus courte que la valeur théorique ($1,50_0$ ± 0,006 Å au lieu de $1,53_3$ Å) mais ce raccourcissement ne s'accompagne d'aucune modification des angles de valence adjacents.



Ici aussi, la liaison C_9-C_{10} est significativement plus grande que la liaison théorique de $1,53_3$ Å. De plus les liaisons C_5-C_{10} et C_8-C_9 qui assurent les jonctions avec les cycles A et C sont également plus allongées que prévues.

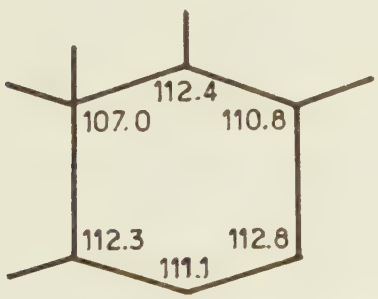
Dans le cycle B d'un androsténe (testostérone, androsténédione) le carbone C_5 est hybridé Sp^2, on observe donc des distances intératomiques légèrement différentes.

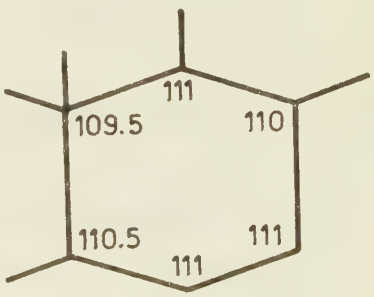


$\sigma = 5 \times 10^{-3}$ Å

Dans l'androsténédione la liaison C_6-C_7 est anormalement courte (1,50 Å) mais on ne peut plus invoquer l'encombrement stérique au niveau des hydrogènes en C_1 et C_{11} pour l'expliquer (quant à l'explication de A. Cooper pour l'oestriol on peut encore juger de sa fragilité puisqu'il y a raccourcissement pour un angle de torsion tout à fait normal de 51°4). La liaison C_5-C_6 moyenne correspond à la liaison théorique Sp^3 - Sp^2 (1,50$_5$ Å) mais encore une fois la liaison C_5-C_{10} est un peu trop longue.

Tous les angles de valence ont servi à définir le cycle moyen; aucune valeur ne donne d'écart significatif.



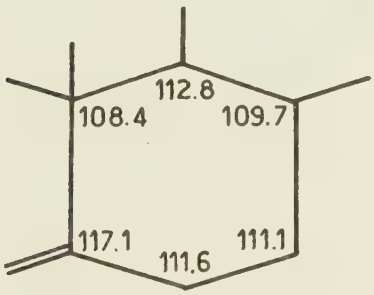


théorique

Si on compare le cycle moyen au cycle théorique défini par R. Bucourt,aucun écart angulaire n'attire réellement l'attention; on peut noter la légère fermeture de l'angle de valence de l'atome C_{10}. Les 5 autres angles de valence

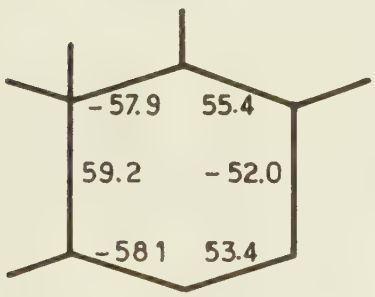
sont légèrement plus ouverts que dans le cycle théorique : l'écart angulaire moyen défini sur ces 5 valeurs est en effet $\langle \Delta\theta \rangle = + 1,2°$.

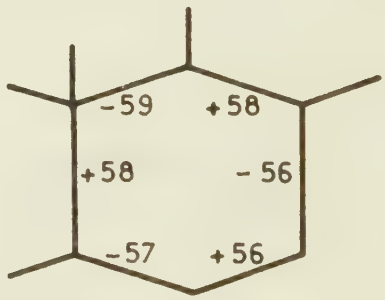
Pour les 2 composés "androstène" on observe également des angles de valence à peu près identiques; cependant l'angle de valence du carbone C_6 est plus important dans l'androsténédione (113°7) que dans la testostérone (111°6).



$\sigma = 0.5°$

Pour les angles dièdres, également, toutes les observations peuvent servir à définir les angles moyens:

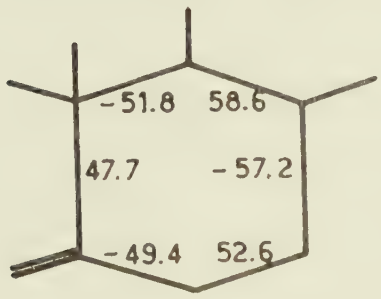




valeurs théoriques

Pour le cycle B de la série androstane, on n'observe pas d'écart particulièrement significatif avec les valeurs théoriques. L'écart angulaire moyen ($\langle \Delta\phi \rangle = - 1,°3$) traduit toutefois un léger applatissement du cycle par rapport à celui prévu en théorie.

L'ouverture de l'angle de valence en C_5 dans la série dérivée de l'androstène a profondément modifié la géométrie du cycle B, comme le montre un cycle moyen défini à partir de la testostérone et de l'androsténédione (malgré des écarts relativement importants entre les angles dièdres des cycles B de ces 2 structures).



2-4 CYCLE C

Dans tous les cas c'est un ensemble cyclohéxanique comportant un atome de carbone (C_{13}) lié à 4 autres atomes de carbones. Cependant dans les différentes structures on pourrait s'attendre à trouver des conformations particulières pour ce cycle : les cycles B et D n'ont en effet pas les mêmes caractéristiques dans tous les cas, et les tensions qu'ils imposent au cycle C sont différentes.

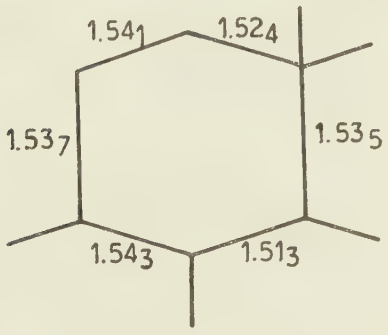
Afin de mettre en évidence des différences possibles au niveau des cycles C de chaque série,nous avons comparé statistiquement les observations obtenues pour chacune des influences possibles :

- d'une part de la part du cycle B qui, comme nous l'avons vu, peut être cyclohéxanique ou cyclohéxénique.

- d'autre part de la part du cycle D dont l'action sera différente suivant que l'atome de carbone C_{17} porte une fonction cétone ou un groupement hydroxyl .

Au point de vue distances intératomiques nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence significative pouvant laisser supposer une influence de la part de cycles voisins différents. Nous avons toutefois écarté de

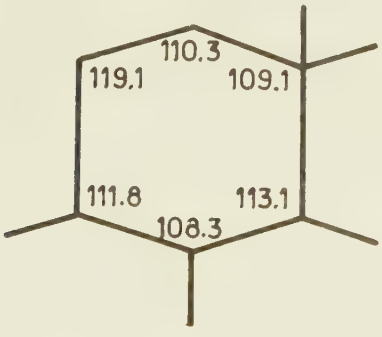
la statistique les longueurs observées dans la molécule 2 d'oestrone III car elle donne des écarts aberrants que nous ne pouvons expliquer. Sur le cycle moyen ainsi défini nous noterons que les distances C_{11}-C_{12} et C_8-C_9 sont légèrement plus grandes que la liaison théorique Sp^3-Sp^3 (1,53$_3$ Å); par contre les liaisons C_{12}-C_{13} et surtout C_8-C_{14} sont nettement plus courtes. Ces particularités du cycle C sont assez supprenantes et n'avaient jusqu'ici jamais été mises en évidence,cependant l'analyse radiocristallographique ne nous permet pas pour le moment de donner une explication valable de ce phénomène.

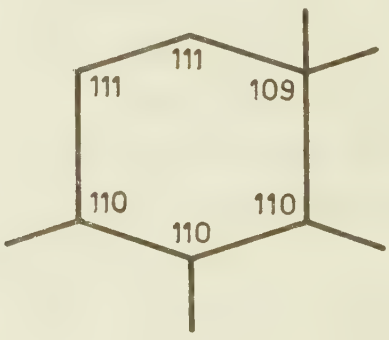


$\sigma = 1.6 \times 10^{-3}$ Å

δ sign.$= 6 \times 10^{-3}$ Å

Pour les angles de valence,aucune structure ne donne de valeurs angulaires statistiquement aberrantes,elles ont donc toutes été utilisées pour définir le cycle moyen.





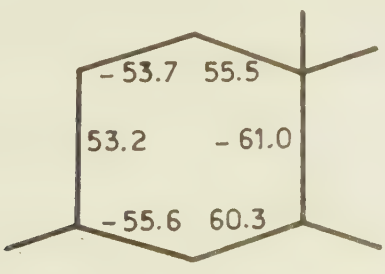
valeurs théoriques

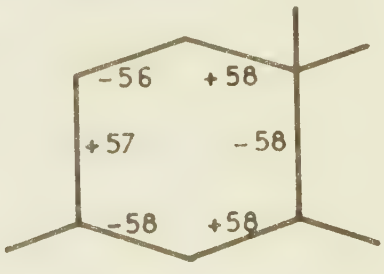
Les valeurs expérimentales obtenues pour ces angles de valence différent relativement des valeurs théoriques calculées par Bucourt pour un cyclohéxane disubstitué (en 13) et trois fois monosubstitué (en 8,9 et 14),mais ces

écarts ne proviennent absolument pas de transmission conformationnelle puisque le cycle moyen a été défini à partir de toutes les structures. Nous nous trouvons ici encore en présence de propriétés caractéristiques de ce cycle, et les différentes études théoriques dont nous disposons (1,2) ne semblent pas avoir prévue l'ouverture des angles de valence des atomes de carbone C_{14} et C_{11}, alors qu'au contraire l'angle de valence du carbone C_8 est plus fermé que ne le suppose les calculs.

Au point de vue des angles dièdres, des jonctions C/D différentes ne semblent pas avoir d'influence; il n'y a aucune transmission conformationnelle de la part du cycle pentagonal. Il n'en est pas de même au niveau de la jonction B/C : suivant la nature du cycle B, nous observons des angles dièdres 8-9 et 8-14 totalement différents. Ainsi l'angle du dièdre 8-9 varie de 9° entre la molécule 2 d'oestriol (-56,°7) et la molécule d'androsténédione (47°,8) (il reste cependant toujours plus faible que le dièdre théorique (-58°) prévu pour le cyclohéxane substitué).

Dans le cas où le cycle B est un cyclohéxéne dont la conformation est voisine de la forme monoplanaire (c'est-à-dire dans la plupart des structures oestrogènes étudiées), le dièdre 8-9 de la jonction B/C est relativement proche de la valeur théorique de Bucourt(*).



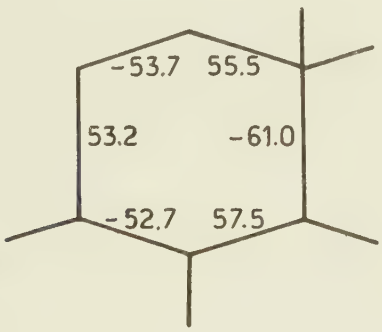


Valeurs théoriques

* *Alors que H.J Geise prévoyait (8a) un dièdre 8-9 égal à -68°*

Cependant,s'il existe,au niveau du cycle C, un phénomène de transmission conformationnelle de la part des cycles B et D, les régles habituelles régissant ce phénomène ne semblent pas suffisantes pour en donner une image exacte et les previsions théoriques sont asses loin de la réalité.

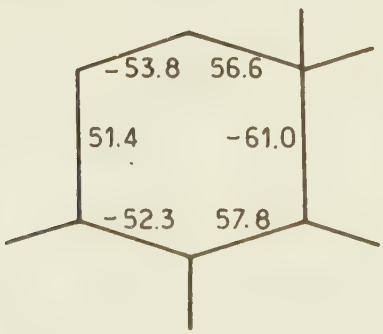
Si nous comparons le cycle moyen expérimental avec le cycle théorique ci-dessus nous pouvons remarquer que la portion du cycle au niveau des atomes C_{11} et C_{12} est plus aplatie (fermeture générale des angles dièdres de 2 à 3°) au contraire l'atome C_{14} est plus relevé.



$\sigma = 0.4°$

Ce phénomène est encore amplifié quand le cycle B cyclohéxénique adopte une conformation voisine de la forme 1-2 diplanaire,c'est-à-dire pour les molécules "1" d'oestriol et d'oestrone III.

Le cycle C d'un androstane est relativement voisin de cette dernière forme, mais sa géométrie ne dépend pas uniquement de la fermeture plus prononcée de l'angle dièdre de la jonction 8-9 : des calculs théoriques basés sur cette supposition ne satisfont pas mieux les résultats expérimentaux .



$\sigma = 0.7°$

Enfin,c'est pour les dérivés de l'androstène que l'on observe les plus petites valeurs pour le dièdre 8-9 (-51,3° pour la testostérone et surtout -47,5° pour l'androsténédione). Cette fermeture du dièdre 8-9 est accompagnée d'une fermeture de même amplitude du dièdre 9-11 (respectivement 51°,1 et 47°,2 par contre les dièdres 12-13 et 9-14 sont légèrement plus ouverts (voir annexe).

Nous ne voudrions pas terminer cette étude des angles dièdres du cycle C, sans faire remarquer que, quelque soit la nature du cycle D, les angles dièdres 11-12 et 13-14 gardent la même valeur (mis à part peut-être dans l'androsténédione) respectivement -53°,7 et -61°,0. Cela met, semble t-il, un point final à l'idée d'une transmission conformationnelle possible au niveau de la jonstion C/D.

2-5 *CYCLE D*

Le cycle pentagonal est la portion du squelette stéroïdique où l'étude cristallographique présente le plus d'intérêt. Dans un calcul d'analyse conformationnelle , il est très difficile de faire intervenir toutes les intéractions qui vont influer sur la géométrie du cycle et de ce fait les différents résultats théoriques s'écartent notablement des valeurs effectivement observées.

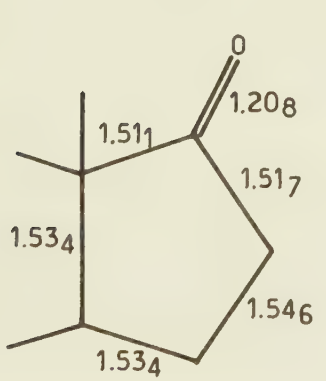
L'ensemble des données en notre possession fournit 3 types de cycles D différents :

I) le cycle cétonique en 17 (c'est-à-dire dont le carbone est hybridé Sp^2) se rencontre dans l'oestrone,les androstérones,l'androsténédione.

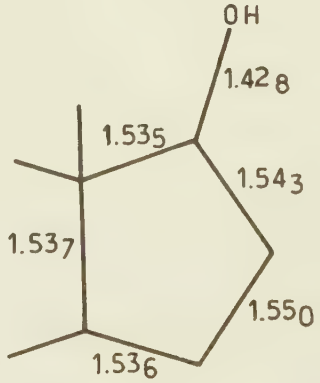
II) le cycle hydroxylé en 17 β est celui de l'oestradiol,l'androstanolone,la testostérone.

III) le cycle D de l'oestriol est un cycle disubstitué dihydroxy-16α, 17β.

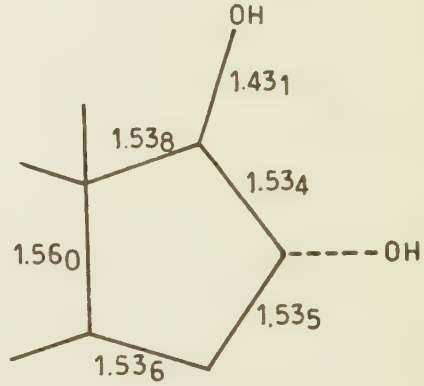
Dans chacun de ces trois groupes,la plupart des distances intératomiques ne diffèrent pas entre elles de façon notable;on peut définir un cycle moyen sur l'ensemble des observations :



(I) $\sigma = 2.3 \times 10^{-3}$ Å



(II) $\sigma = 3 \times 10^{-3}$ Å



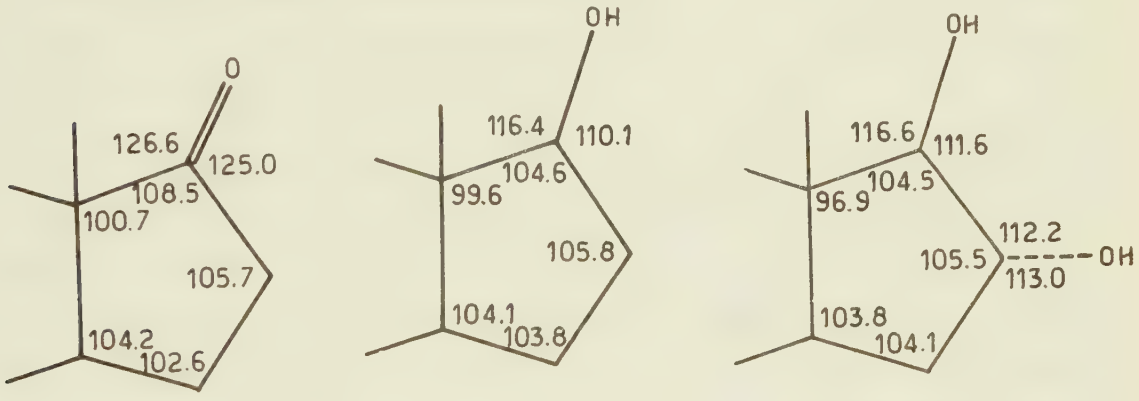
(III) $\sigma = 5 \times 10^{-3}$ Å

Seules les distances C_{13}-C_{14} rencontrées dans la molécule 2 d'oestrone III et dans celle d'androsténédione sont anormalement courtes (respectivement $1,49_3$ Å et $1,52_4$ Å). La plupart des distances correspondent aux longueurs de liaisons théoriques ($1,53_3$ Å pour une liaison Sp^3-Sp^3). Dans la forme (I) les distances C_{13}-C_{17} et C_{16}-C_{17} adoptent une valeur intermédiaire entre la longueur Sp^3-Sp^3 théorique et la

longueur Sp^3-Sp^2 de 1,50$_5$ Å. Dans les formes (I) et (II) la liaison C_{15}-C_{16} a une valeur sensiblement plus forte que la liaison théorique. Enfin dans la forme (III) la présence de 2 hydroxyles adjacents semble raccourcir la liaison C_{16}-C_{17} par rapport à la forme (I).

A partir des calculs théoriques de Hendrickso (9) pour un cyclo pentane substitué, H.Geise (8b) donne pour les angles de valence du cycle D une valeur comprise entre 101°,2 et 106°,4.

Les résultats expérimentaux obtenus pour les cycles (I), (II) et (III) peuvent être considérés comme en assez bon accord avec cette prévision :



(I) $\sigma = 0.2°$ (II) $\sigma = 0.3°$ (III) $\sigma = 0.5°$

Remarquons que dans la forme (I), l'angle de valence du carbone C_{17} se rapproche davantage de la valence théorique prédite par Hendrickson que de l'angle de valence de 120° d'un carbone hybridé Sp^2.

Dans ces différents cycles, il existe un contact très étroit entre l'atome d'oxygène en 17 et le carbone méthylique C_{18}. La distance moyenne entre ces deux atomes est de 3,19$_0$ Å dans la forme (I) et surtout de 2,87$_4$ Å dans les formes (II) et (III).

Cet encombrement stérique influe de manière importante sur la géométrie du cycle ; ces 2 atomes ne pouvant s'interpénétrer le cycle D est déformé de façon à rendre leur éloignement

maximum. Il en résulte une fermeture de l'angle de valence de l'atome C_{13} dont la valeur est dans tous les cas nettement inférieure à la valeur minimale prévue et qui est d'autant plus importante que la distance oxygène-méthyle est petite.

Il en résulte également une ouverture de l'angle de valence C_{13}-C_{17}-O_{17} aux dépens de l'angle C_{16}-C_{17}-O_{17}. Cette différence d'angle est relativement faible (1°,6) dans la forme cétone où la double liaison est plus rigide, mais devient très importante (plus de 6°) dans les formes alcool. Par contre pour l'atome d'oxygène de l'hydroxyle 16α de l'oestriol qui ne subit pas des contraintes stériques on obtient des angles de valence presque symétriques.

(Devant l'influence de l'encombrement stérique, l'action des liaisons hydrogènes sur les angles de valence que nous avons décrites pour le cycle A,semblent négligeables. La déviation angulaire observée se produit dans tous les cas dans le sens qui écarte l'atome d'oxygène du méthyl et il ne semble même pas que l'on puisse imputer aux liaisons hydrogène une variation de l'amplitude de cette déviation.)

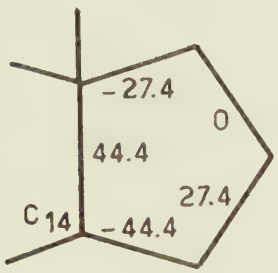
x x
x

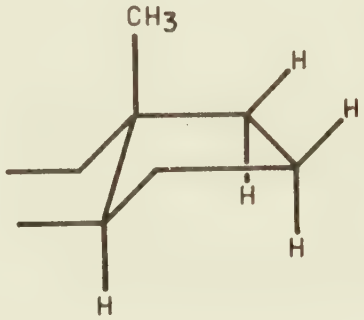
Les diverses études théoriques ont montré que le cycle D pouvait présenter 2 conformations différentes, d'énergie à peu près équivalente :

→ la conformation C_s ou forme enveloppe présente un plan de symétrie.

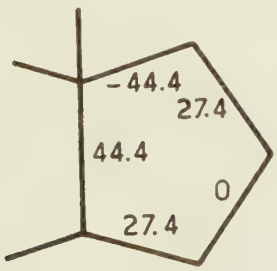
Nous distinguons deux formes "enveloppe" possibles,suivant la situation de ce plan :

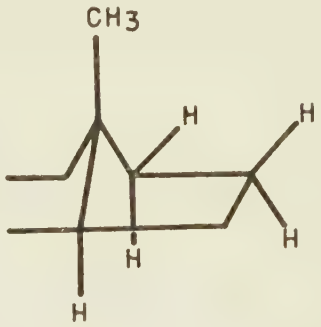
Quand le plan de symétrie passe par le carbone C_{14} (enveloppe sur C_{14}) cet atome est situé en dessous du plan C_{15}-C_{16}-C_{17}-C_{13} : avec les notations utilisées en série stéroïdique, nous dirons que nous avons une enveloppe α:



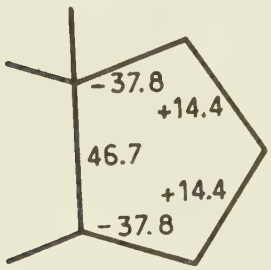


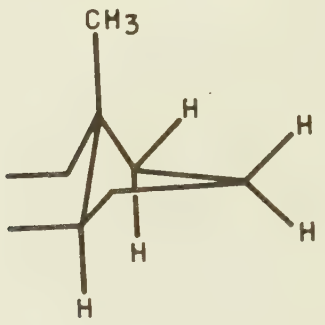
Au contraire quend le plan de symétrie passe par l'atome C_{13}, le carbone C_{14} est situé au dessus du plan moyen,on a une enveloppe sur C_{13} ou enveloppe β:





→ la conformation C_2 ou forme demi-chaise présente un axe de symétrie qui est la médiatrice de la liaison C_{13}-C_{14}

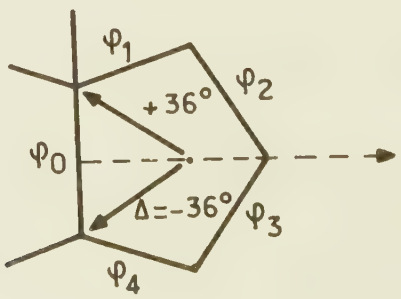




En réalité aucun des composés étudiés ne correspond exactement à une de ces conformations mais à une forme intermédiaire entre la forme demi-chaise et, suivant la nature du substituant en 17, l'une des formes enveloppes.

Pour situer les unes par rapport aux autres, les différentes conformations rencontrées,il est préférable d'utiliser la méthode proposée par H.J Geise et C.Altona(8 b). Ceux ci ont démontré que les différents angles dièdres du cyclopentane sont liés par une loi sinusoïdale :

$$\phi_j = \phi_{Max} \cos(\frac{\Delta}{2} + \frac{4\pi}{5} j)$$



la valeur du "déphasage " Δ est caractéristique de chacune des formations du cycle D stéroïdique :

l'enveloppe α théorique ($\phi_2 = 0$) correspond à $\Delta = -36°$

l'enveloppe β ($\phi_3 = 0$) à $\Delta = +36°$

tandis que la forme demi chaise pour laquelle $\phi_0 = \phi_{Max}$ correspondrait à un déphasage nul.

Il est possible,)à partir des relations trigonométriques usuelles , d'écrire $\phi_2 - \phi_3$ et $\phi_4 - \phi_1$ sous la forme $a\phi_{Max} \sin \frac{\Delta}{2}$.

On calcule alors l'angle Δ à partir de la tangente de l'angle moitié :

$$tg\ \Delta/2 = \frac{(\phi_2 + \phi_4) - (\phi_1 + \phi_3)}{3{,}0777\ \phi_0}$$

ϕ_{max} se calcule enfin à partir de la relation $\phi_0 = \phi_{Max} \cos \frac{\Delta}{2}$

Si les dièdres expérimentaux correspondent effectivement à une loi sinusoïdale,on doit avoir la relation :

$$\frac{\phi_2 - \phi_3}{\phi_4 - \phi_1} = 1{,}618$$

En réalité les valeurs,obtenues pour ce rapport, ne sont pas distribuées statistiquement autour de cette moyenne. Pour les composés cétoniques il est nettement inférieur : pour les oestrones I et II et l'isoandrostérone nous observons la même valeur 1,43,elle est un peu plus forte pour l'androsténédione,mais pour l'androstérone on descend jusqu'à 1,19 et même à 1,21 et à 0,86 pour les deux molécules d'oestrone III. Au contraire dans les formes hydroxyl 17 β le rapport prend des valeurs plus grandes (entre 1,76 et 1,95).

Cependant,bien que les différents cycles D ne puissent être considérés comme des cyclopentanes réguliers déformés,l'utilisation de ce mode de description est suffisamment simple pour que nous continuions à l'employer.

Comme le suppose la théorie de H.J. Geise, la déformation ϕ_{Max} appliquée au cycle pentagonal reste à peu près constante : elle varie entre 42° et 50°. Elle est cependant, en moyenne plus faible pour les formes cétoniques (43°7) que pour les composés hydroxylés en 17 β (46°8) et que pour les cycles obtenus pour l'oestriol (49°6).

Par contre le déphasage "Δ" varie de façon continue de - 36° à + 36°. Les composés cétoniques se rapprochent davantage d'une enveloppe α (Δ négatif),les composés hydroxylés d'une enveloppe β (Δ positif).

	ϕ_{Max}	Δ_{calc}
forme enveloppe α	46°,7	- 36°
oestrone III mol 2	42°,0	- 38°,6
androsténédione	42°,0	- 22°,0
oestrone I	42°,2	- 20°,2
oestrone II	43°,1	- 16°,2
isoandrostérone	44°,6	- 11°,4
androstérone	44°,9	- 7°,8
oestrone III mol 1	41°,0	- 7°,4
forme demi chaise		0°
19 nor rétrostestotérone	47°,7	+ 2°,3
androstanolone	46°,6	+ 15°,4
oestradiol + prop	47°,8	+ 18°,2
testostérone	47°,7	+ 18°,3
oestradiol + H_2O	45°,8	+ 20°,8
5 β androstandiol	47°,2	+ 27°,0
oestriol mol 2	49°,4	+ 28°,6
oestriol mol 1	49°,8	+ 29°,4
forme enveloppe β		+ 36°

S'il est certain que la nature des substituants influe considérablement sur la géométrie du cycle D,il ne semble pas qu'il y ait une transmission conformationnelle de la part des cycles B et C (nous avons vu que le dièdre 13-14 du cycle C était constant).

Sur le tableau ci-dessus la répartition de différentes structures les unes par rapport aux autres ne semble pas dépendre de la nature des cycles A et B.

Il est par contre vraisemblable que le champ cristallin a une influence non négligeable sur la conformation du cycle D, relativement souple, mais la compréhension de ce problème nécessiterait la détermination d'un plus grand nombre de structures stéroïdiques.

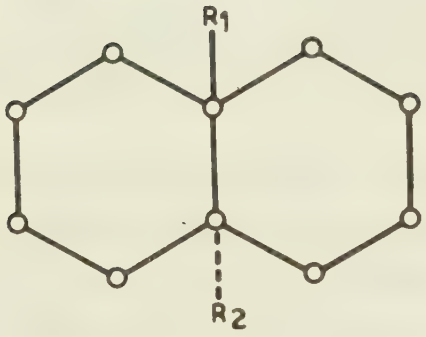
2-6 ETUDE DES JONCTIONS

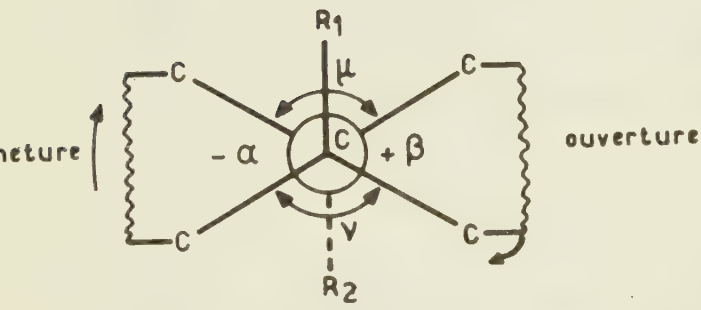
Nous avons vu au début de ce chapitre , que les différents cycles d'une molécule polycyclique , comme un stéroïde, pouvaient être accolés par une jonction (ou fusion) cis ou trans . En série stéroïdique normale toutes les jonctions sont trans; la molécule a une allure générale " plane ". Si une des jonctions est cis comme dans les retrostéroïdes la molécule a l'air au contraire " cassée en deux ".

2-6-1 JONCTIONS TRANS

Généralités

Rappelons que dans ce cas les deux substituants R_1 et R_2 sont situés de part et d'autre du plan moyen de la molécule : l'un est en position β et l'autre en position α.





En utilisant une projection de Newman on peut représenter une fusion trans par le schéma ci-dessous où $-\alpha$ et $+\beta$ représentent les angles dièdres de la jonction; ils sont de signes opposés. Si on diminue l'angle α d'une quantité ε, (c'est-à-dire dans le cas de figure choisi, si on tourne la partie supérieure (R_1) dans le sens des aiguilles d'une montre d'une valeur ε), l'angle dièdre β prend la valeur $\beta + \varepsilon$. Dans une jonction trans, on a la relation

$$|\alpha| + |\beta| = C^{te}$$

Cette constante dépend de la valeur des angles μ et ν projections des angles de valence des 2 carbones, assurant la jonction, dans le plan perpendiculaire à leur liaison. Les valeurs de μ et ν dépendent de la nature R_1 et R_2: si ce sont des atomes d' hydrogène ils sont égaux à 122°,5 (en théorie).

si ce sont des atomes de carbone ils sont égaux à 120°,0

Pour les stéroïdes que nous avons étudiés 2 cas peuvent se présenter :

$R_1 = R_2 = H$ $\qquad |\alpha| + |\beta| = 115°,0$

$R_1 = CH_3$ et $R_2 = H$ $\quad |\alpha| + |\beta| = 117°,5$

En réalité si la somme des angles dièdres $|\alpha|+|\beta|$ peut être considérée comme relativement constante, la valeur de cette constante s'écarte notablement des valeurs prédites en théorie. H.J. Geise avait déjà noté une diminution de cette somme angulaire et comme il avait utilisé essentiellement des androgènes et des dérivés du cholestane, il avait attribué cet écart à l'encombrement des méthyles axiaux C_{18} et C_{19}. Nous ne pensons pas qu'il en soit ainsi car nous rencontrons les mêmes écarts pour les stéroïdes oestrogènes, dépourvus de méthyle C_{19}, que pour les stéroïdes androgènes.

Jonction B/C

La jonction B/C trans est commune à toutes les structures jusqu'ici étudiées sauf la 19 nor rétrotestostérone; nous avons donc une statistique portant sur 14 structures. Pour 3 structures nous obtenons des valeurs s'écartant significativement de l'ensemble des observations :

- dans l'oestrone III pour la molécule 1 $|\alpha|+|\beta|=110°,4$

  pour la molécule 2 $|\alpha|+|\beta|=104°,5$

- dans la molécule 1 d'oestriol $|\alpha|+|\beta|=111°,8$

Par contre pour les 11 autres structures des valeurs obtenues sont très voisines les unes des autres : la valeur moyenne de la somme angulaire est $|\alpha|+|\beta|= 108°,0$ (alors que la théorie prévoit 115°) et l'écart angulaire absolu moyen n'est que de 0°,5.

Jonction C/D

Pour la jonction C/D nous disposons également d'un nombre important de résultats. En théorie la somme angulaire correspondante devrait être égale à 104° (d'après H.J.Geise) pour tenir compte de la déformation des angles de valence du cycle D. En réalité, les valeurs observées s'en écarte encore sensiblement.

Nous avons pu ici utiliser les résultats des 15 structures stéroïdiques dont nous disposons et nous rendre compte alors que la valeur de la somme $|\alpha|+|\beta|$ dépend essentiellement de la nature du substituant en 17 sur le cycle pentagonal. Les valeurs obtenues sont légèrement moins constantes que dans le cas précédent mais nous avons néanmoins un résultat suffisamment net :

- Si en 17β se trouve un hydroxyle la valeur moyenne $|\alpha|+|\beta|$ est encore égale à 108°,0 comme dans le cas précédent,l'écart absolu moyen est égal à 1°,0.

- Si en 17 se trouve une fonction cétone on observe une valeur plus petite $|\alpha|+|\beta|$= 104°,0 avec un écart absolu moyen égal à 1°,6.

Ces résultats sur la jonction C/D confirment ce que nous avions déjà indiqués dans les paragraphes précédents : il semble que dans les structures étudiées où les contraintes imposées au cycle D par des substituants différents ne sont pas trop fortes il n'y a aucun phénomène de transmission conformationnelle à travers la jonction C/D, celle ci est suffisamment souple pour pouvoir "absorber" de faibles variations de conformation au niveau du cycle D

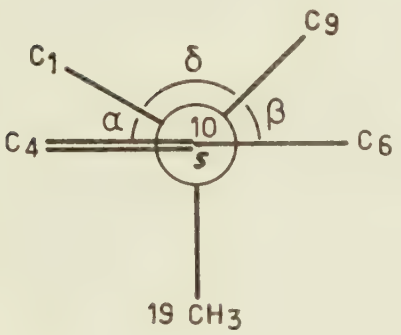
Jonction A/B

Nous avons par contre que peu de renseignements comparables sur les jonctions A/B que l'on ne rencontre qu'en série androgène; deux cas sont alors à envisager,celui de l'androstane et celui de l'androstène.

Dans l'androstane on doit avoir une jonction du même type que la jonction C/D décrite précédemment mais sans contrainte particulière,soit une somme $|\alpha|+|\beta|$ théorique égale à 117°,5. Seules 3 structures appartiennent à cette série (androstanolone,et les 2 androstérones) et les valeur

qu'elles fournissent sont en bon accord avec la théorie : respectivement 116°,1, 116°,5 pour l'androstérone et 115°,1 pour l'épiandrostérone.

Pour les structures dérivées de l'androsténe (testostérone,androsténédione ,19 nor retrotestostérone), l'un des atomes de la jonction A/B est hybridé Sp^2. On peut alors représenter la jonction A/B par une projection de Newman différente de la précédente; le carbone C_5 étant trigonal C_6,C_4,C_5 et C_{10} se projettent sur une même droite.



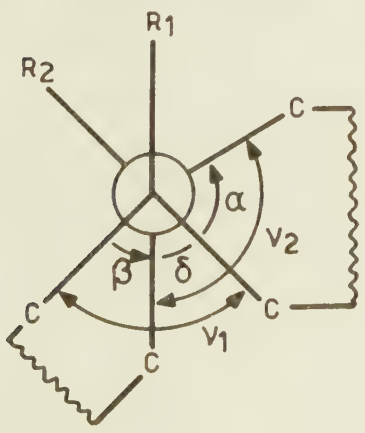
Par la suite la somme $|\alpha|+|\beta|$ ne dépend plus que de la projection δ de l'angle de valence C_1-C_{10}-C_9 qui est théoriquement égal à 122°5. La valeur théorique de la somme $|\alpha|+|\beta|$ est donc égal à $\pi - \delta = 57°,5$

Les valeurs expérimentales sont nettement plus élevées :

- pour la testostérone $|\alpha|+|\beta|=65°,0$
- pour l'androsténédione $|\alpha|+|\beta|=64°,4$

Pour la 19 nor retrotestostérone la valeur théorique est alors 60° (puisqu'il n'y a pas de CH_3 - δ = 120° -) Nous observons 58°,9 mais pour ce composé la jonction B/C qui est cis peut avoir une influence différente.

2-6-2 JONCTION CIS



Dans ce cas les substituants R_1 et R_2 sont situés d'un même côté du plan moyen de la molécule; il sont ou tous les deux en position α, ou tous les deux en position β.

Si $R_1 = R_2$ les angles dièdres de la jonction sont égaux en module et en signe.

$$\alpha = \beta$$

Si on ouvre le dièdre α d'un angle ε le dièdre β est ouvert du même angle ε. L'égalité α = β n'est vrai que si R_1 et R_2 sont des substituants de même nature. C'est le cas de la jonction B/C cis de la 19 nor rétrotestostérone. Nous y observons des dièdres respectivement égaux à - 51°,8 et - 54°,0.

Pour le dihydroxy 3α et 17β 5β androstane de CM Weeks (13) nous avons une jonction A/B cis et les substituants R_1 et R_2 sont de natures différentes. Les angles de valences ν_1 et ν_2 sont différents. Si on regarde la jonction dans le sens C_5-C_{10} (C_5 en haut) on a R_1 = H d'ou ν_1 = 122°,5 et R_2 = CH_3 d'où ν_2 = 120°.

Nous avons β = ν_1 - δ d'où théoriquement l'angle dièdre du cycle A doit être supérieure à celui du cycle B. Expérimentalement c'est l'inverse qui se produit,on observe + 53,9° pour le cycle A et + 55,°0 pour le cycle B.

2-7 ETUDE DES METHYLES AXIAUX

Les oestrogènes possèdent un méthyle axial C_{18} sur la position C_{13}; les androgènes de la série normale en possèdent deux C_{18} et C_{19} localisés respectivement sur C_{13} et C_{10}. L'orientation des atomes d'hydrogène du méthyle est pratiquement imposée par les atomes de carbone directement liés au carbone C_{13} ou C_{10}.

Théoriquement dans les stéroïdes androgènes les deux liaisons C-C relatives aux groupements méthyles devraient être parallèles,en réalité,du fait des déformations de la molécule que nous avons décrites précédemment,il n'en est pas ainsi et ces liaisons forment entre elles un léger angle (10 à 15° suivant le cas) permettant de maintenir les 2 méthyles suffisamment éloignés l'un de l'autre.

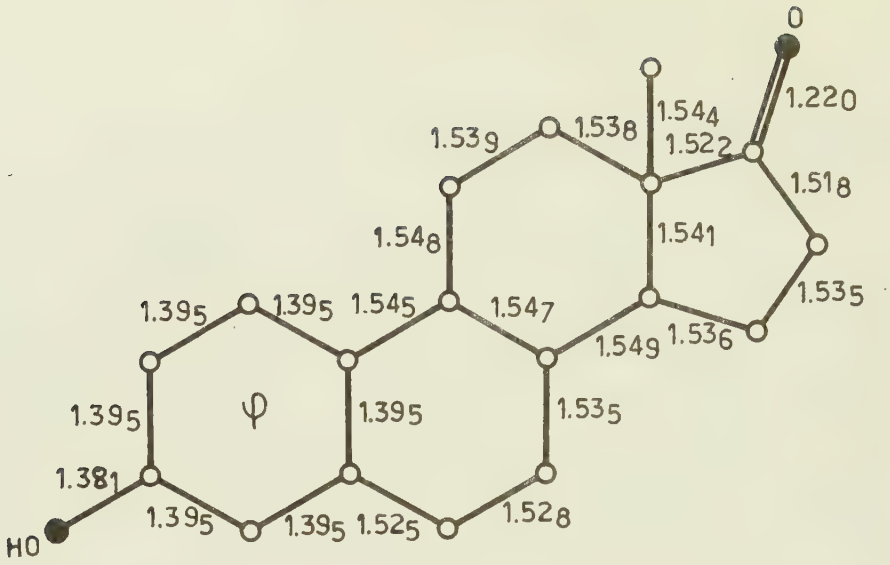
2-8 CONCLUSION

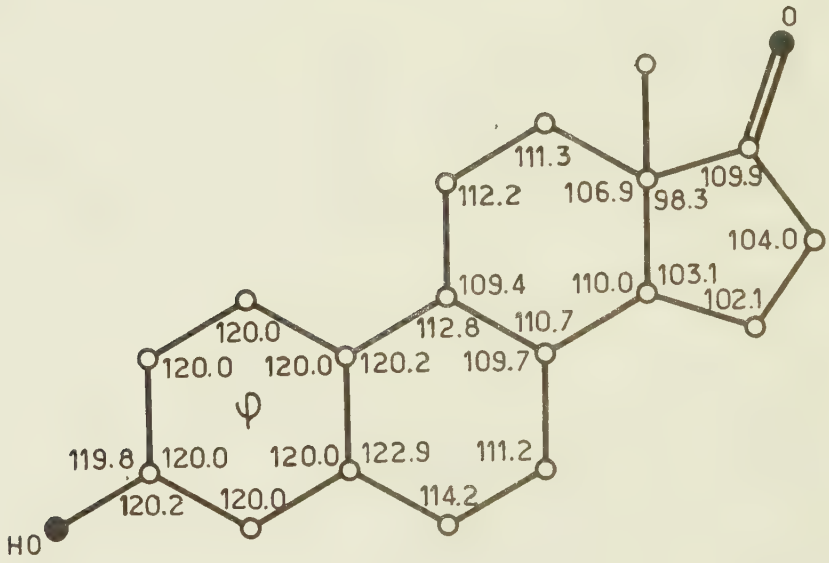
Jusqu'ici nous avons comparé les résultats cristallographiques avec les prévisions de l'analyse conformationnelle déterminées pour des cycles supposés isolés auxquels on faisait subir des contraintes différentes notamment en faisant varier les substituants. Nous avons choisi ce mode de description car il nous a semblé plus simple et nous a permis de montrer dans le détail,l'ensemble des informations cristallographiques.Cependant l'analyse conformationnelle portant sur des éléments isolés de molécule est obligatoirement erronée car elle ne tient pas compte de toutes les influences possibles. Pour que la comparaison de nos résultats avec ceux de l'analyse conformationnelle soit valable,il faudrait utiliser des calculs où toutes les inté ractions entrent en ligne de compte. C'est ce que nous voudrions faire en guise de conclusion à ce chapitre.

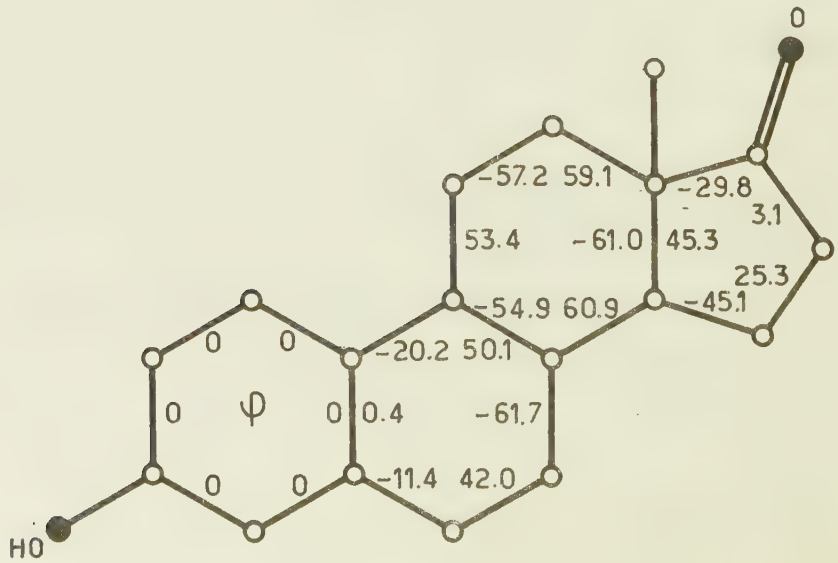
Pour cela nous avons utilisé les résultats obtenus pour la molécule d'oestrone (6),à l'aide d'un des meilleurs programmes d'analyse conformationnelle existant actuellement, le programme GEMO de NC COHEN,qui est de plus particulièrement adapté à la conformation des molécules stéroïdiques et qui contitue une suite logique des travaux de R. BUCOURT dont nous nous sommes servi dans notre exposé. Les distances intératomiques,angles de valence et angles dièdres de la molécule d'oestrone théorique sont représentés ci-contre.

Comparons ces résultats avec la molécule d'oestrogène moyenne que l'on pourrait définir à partir de notre étude précédente.

- le cycle A aromatique que nous obtenons n'est pas parfaitement plan mais adopte une forme flexible rappelant le "bateau". On ne peut à priori dire si cette déformation


O
1.220
1.544
1.539
1.538
1.522
1.518
1.548
1.541
1.535
1.395
1.395
1.545
1.547
1.549
1.536
1.395
φ
1.395
1.535
1.381
1.395
1.395
1.525
1.528
HO


O
111.3
109.9
112.2
106.9
98.3
104.0
109.4
110.0
103.1
102.1
120.0
112.8
110.7
120.0
120.0
120.2
109.7
φ
119.8
120.0
120.0
122.9
111.2
120.2
120.0
114.2
HO


O
-57.2
59.1
-29.8
3.1
53.4
-61.0
45.3
25.3
-54.9
60.9
-45.1
0
0
-20.2
50.1
0
φ
0
0.4
-61.7
0
0
-11.4
42.0
HO

est une propriété de la molécule ou si elle est due à l'influence du champ cristallin.

Le programme GEMO ne semble pas tenir compte de façon satisfaisante des intéractions entre atomes non liés notamment au niveau des hydrogènes des positions 1 et 11 qui,rappelons le, ferment l'angle de valence de l'atome C_{10} dans le cycle aromatique A(117°,5 au lieu de 120°),et, dans certaines structures où le cycle B adopte une forme 1-2 diplanaire,semblent raccourcir la liaison C_6-C_7 (1,48$_8$ Å au lieu de 1,52$_4$ Å pour la plupart des structures et de 1,52$_8$ Å prévu par GEMO). Par contre ce programme donne à la liaison C_{10}-C_9 une valeur plus importante qu'elle n'a en réalité (1,54$_5$ au lieu de 1,52$_5$ Å ; il semblerait qu'il fait porter l'influence des intéractions C_1-C_{11} uniquement à ce niveau.

Rappelons qu'en série androgène ces intéractions produisent rigoureusement les mêmes effets pour les dérivés de l'androstane,mais qu'au contraire dans le cas des dérivés de l'androstène c'est une simple déformation du cycle A cyclohéxénique relativement souple qui parvient à diminuer ces intéractions.

Pour le cycle B ,la conformation calculée par GEMO est voisine de celle que nous observons pour l'oestradiol;elle est intermédiaire entre les formes monopolaire et 1-2 diplanaire. Cependant le dièdre moyen défini pour 7-8 est plus ouvert en réalité que ne le prévoit GEMO(-66°,8 au lieu de -61°,7) La jonction trans liant les cycles B et C correspond en réalité à une somme angulaire plus élevée (108°,0) que celle ici obtenue (105°,0) alors que la valeur théorique que nous considérions en prenant les éléments isolés était beaucoup plus forte (115°,0).

- Dans le cycle C, nous observons des distances intératomiques C_8-C_{14} et C_{12}-C_{13} plus faible que ne le prévoit l'analyse conformationnelle.
Au niveau de la jonction C/D, GEMO semble utiliser une somme angulaire moyenne (106°,3) qui ne tiendrait pas compte du substituant en 17 alors que nous avons montré que cette somme angulaire était différente dans le cas où la position 17 porte une fonction cétone (104°,0),du cas où elle porte un groupement hydroxyle en 17β (108°,0)

- Pour le cycle D, nous avons vu qu'il etait difficile de séparer l'influence du champ cristallin des propriétés caractéristiques de la molécule mais nos résultats sont en bon accord avec ceux fournis par GEMO.

Nous voyons que l'analyse statistique d'un ensemble suffisamment large de structures cristallographiques permet de donner avec une bonne précision la géométrie des molécules appartenant à une famille chimique,et nous pensons que les résultats fournis par de telles études doivent permettre d'affiner les programmes d'analyse conformationnelle existants,en faisant apparaître des anomalies moléculaires que les théoriciens n'avaient pas jusqu'ici pu imaginer.

TROISIEME PARTIE

ETUDE DE LA COHESION CRISTALLINE

La cohésion cristalline des composés stéroïdiques présentent une relative simplicité.

Dans bien des cas il serait possible d'expliquer de façon plausible l'équilibre compétitif des intéractions moléculaires,car on peut aisément séparer l'influence des liaisons hydrogène, qui intéressent seulement les 2 extrèmités de la molécule,de celles des liaisons de Van der Waals qui font intervenir le squelette hydrocarboné central.

En général,si ce sont les liaisons hydrogènes qui prédominent elles ont tendance à tendre les molécules stéroïdiques et donc à constituer des assemblages linéaires ou plus généralement des feuillets. Au contraire,si les forces de Van der Waals sont prépondérantes,on observe un assemblage moléculaire différent et notamment la formation de cordons hélicoïdaux.

Il faut remarquer que la notion de " contact " de Van der Waals que l'on utilise généralement pour expliquer la cohésion cristalline,ne permet pas une description satisfaisante de celle des composés stéroïdiques : on observe rarement des distances carbones Sp^3 carbone Sp^3 intermoléculaires inférieures à 3,70 Å à cause de l'encombrement des hydrogènes. La cohésion n'est pas assurée par des contacts privilégiés mais par un ensemble d'intéraction faibles dont on pourrait évaluer l'énergie globale à l'aide de fonctions potentielles.

Sur l'ensemble des structures stéroïdiques que nous avons étudiées,il est possible de distinguer 4 types d'assemblages cristallin différents :

- la forme orthorhombique à feuillets parallèles se rencontrent essentiellement pour les stéroïdes oestrogènes : oestradiol + H_2O , oestradiol + propanol, oestrone sublimé (c'est aussi la forme que D A Norton avait observée pour le 4 Bromo oestradiol et la 4 Bromo oestrone).

- la forme monoclinique P_{2_1} à 2 molécules indépendantes,également disposées en feuillets parallèles,regroupent aussi plutôt des dérivés oestrogènes,mais les composés de cette série sont également peu actifs : oestrone, oestriol,oestradiol 17α .

- la forme monoclinique P_{2_1} simple est au contraire caractéristique des stéroïdes androgènes : androstanolone + H_2O, testostérone + H_2O , androstérone .

- la forme orthorhombique à assemblage en chevrons correspond à des structures où les liaisons de Van der Waals sont prédominantes. Elle se rencontre aussi bien dans le cas des composés oestrogènes (oestrone cristallisée en milieu polaire), que dans celui des androgènes (androsténedione).

3-1 LES STRUCTURES ORTHORHOMBIQUES A FEUILLETS PARALLELES

C'est un assemblage commun à de nombreux stéroïdes oestrogènes (outre les structures de l'oestradiol hémihydraté, oestradiol propanol et oestrone sublimé que nous avons observées des formes semblables ont été décrites pour les dérivés bromés en 4 de ces mêmes composés par DA Norton (12)), où les molécules sont disposées parallèlement à l'un des côtés (a) de la maille cristalline.

3-1-1 ORGANISATION D'UN FEUILLET (a,c)

L'existence de ce feuillet est due uniquement à la présence de liaisons hydrogène fortes entre les molécules qui se correspondent suivant la périodicité (+ a + c). Sous l'influence de ces liaisons les molécules ont tendance à se disposer de façon linéaire et par la suite,dans cette direction, la période du réseau cristallin ne dépend que de la distance O_3---O_{17} qui ne varie pas énormément entre les différents composés; on comprend dès lors les faibles variations observées sur le paramètre a :

12,055 Å dans l'oestradiol hémihydraté

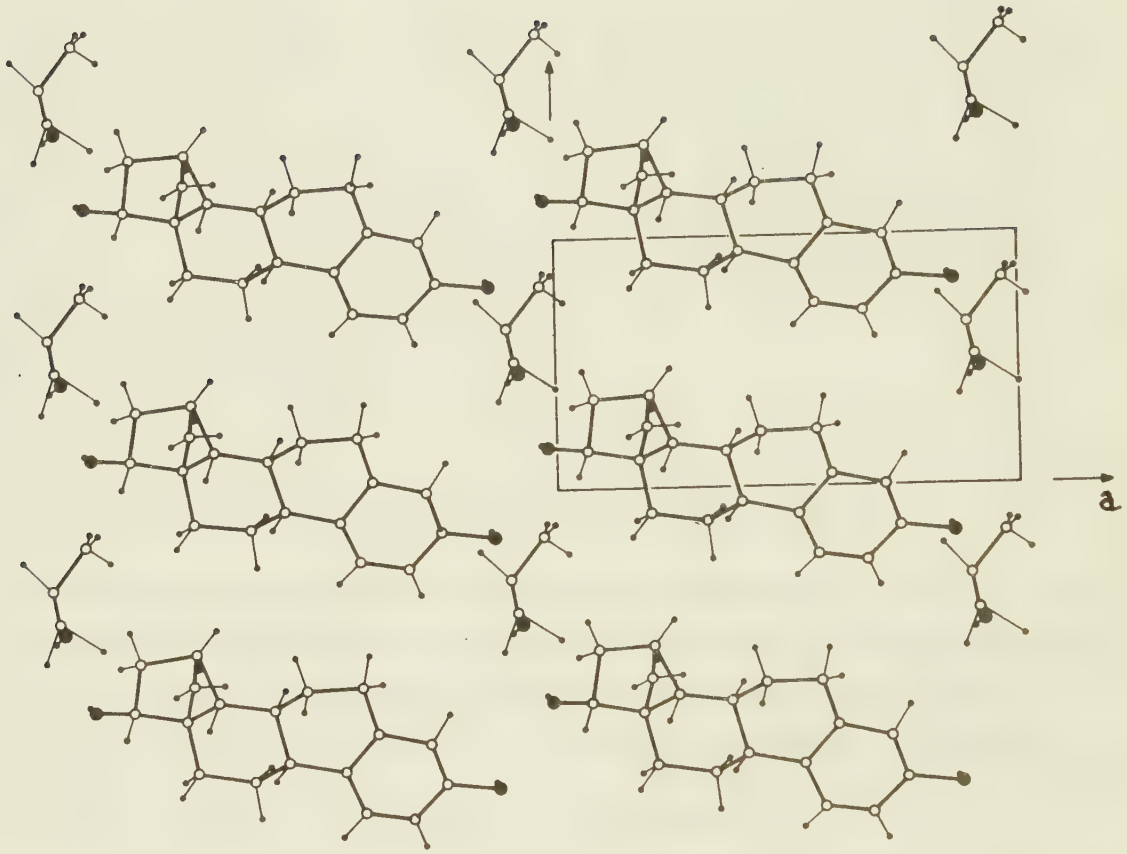
12,215 Å dans l'oestradiol + alcool propylique

12,188 Å dans l'oestrone sublimé

Cependant , dans l'oestrone, il n'existe qu'un seul type de liaisons hydrogène (suivant la direction + c + c), alors que dans les 2 structures de l'oestradiol le feuillet est constitué par un double alignement périodique :

- Un alignement suivant la direction (+a+c), analogue à celui de l'oestrone qui lie les molécules de stéroïdes et les disposent en chaines quasi linéaires.

- Un alignement de liaisons suivant la direction (+ c) qui lie les différentes chaines entre elles par l'intermédiaire du solvate (eau ou propanol).



Organisation du feuillet (a,c) dans la structure de l'oestradiol + alc. propylique.

Nous n'avons pas pu localiser les atomes d'hydrogène des liaisons dans la structure avec le propanol, de ce fait nous ne pouvons comparer l'énergie des liaisons hydrogène dans les 2 composés qu'en considérant les distances entre oxygènes. Il semble alors que dans la structure avec le propanol on observe des liaisons plus énergiques que dans le composé hémihydraté :

Estradiol + propanol		Estradiol hémihydraté	
O_3 --- O_{17}	$2,75_9$ Å	O_3 --- O_{17}	$2,77_4$ Å
O_3 --- O_{prop}	$2,63_6$ Å	O_3 --- W	$2,79_2$ Å
O_{17}--- O_{prop}	$2,72_4$ Å	O_{17}--- W	$2,85_5$ Å

Nous remarquerons que l'oxygène phénolique O_3 donne des liaisons plus énergétiques que celui de la fonction alcool tertiaire O_{17} (ce qui est en bon accord avec les longueurs généralement obtenues pour des liaisons hydrogène relatives à de telles fonctions).

Notons également que le propanol qui est plus fortement lié que l'eau semble induire une liaison O_3---O_{17} plus forte (cependant la différence observée - 0,015 Å est à la limite de la signification).

Dans les 2 cas, la géométrie du feuillet est la même : les molécules d'oestradiol ont conservé exactement la même orientation, ce qui explique la constance du paramètre c ($6,63_2$ Å et $6,67_1$ Å).

Finalement la face du feuillet orientée vers b positif (pour le feuillet situé en $0 < x < 0.25$) conserve exactement le même aspect extérieur; seule la face opposée (où les molécules de solvate font saillies) présente un aspect différent.

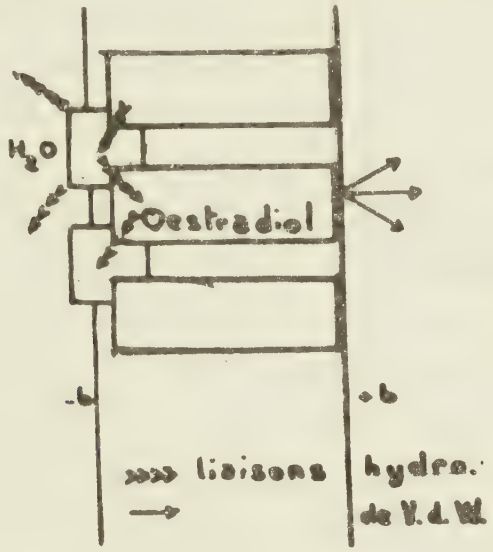
Dans la structure avec le propanol on a à ce niveau un encombrement plus important.

Dans l'oestrone sublimé, au contraire, l'existence du feuillet a,c est moins évidente; dans la direction c, la cohèsion n'est plus assurée que par des intéractions de Van der Waals faible (on ne trouve dans cette direction aucun contact carbone-carbone inférieur à 3,80 Å). Les liaisons hydrogène ne maintiennent les molécules que dans une seule direction,elles ont donc la possibilité de tourner autour d'elles-même pour réaliser le meilleur empilement. Par rapport aux deux structures précédentes,on peut ainsi remarquer une rotation d'environ $-\frac{\pi}{2}$ autour de l'axe défini par les liaisons hydrogène (+ a, + c).

3-1-2 LES INTERACTIONS ENTRE FEUILLETS

Par rapport à la molécule située dans la maille en $0 < x < 0,25$, nous décrirons les intéractions relatives à la face orientée vers b positif (face b_+) et celle de la face opposée, (notée b_-) . (Par symétrie,on aura uniquement des intéractions $b_+ - b_+$ et $b_- - b_-$). Dans l'oestradiol hémihydraté, la cohésion cristalline au niveau des faces b_- ne dépend pas, à priori, des intéractions entre atomes du squelette hydrocarboné, mais elle est réalisée principalement par l'intermédiaire des molécules d'eau commune à deux feuillets adjacents. La liaison $b_- - b_-$ est ici très forte : elle dépend du même réseau de liaisons hydrogène qui assure la cohèsion du feuillet suivant la direction c. Dans cette structure seules les intéractions entre feuillets de type $b_+ - b_+$ sont uniquement dues aux forces de dispersion : c'est la liaison la plus fragile. La cohèsion

cristalline dans la structure de l'oestradiol hémihydraté peut être résumée par le schéma suivant :

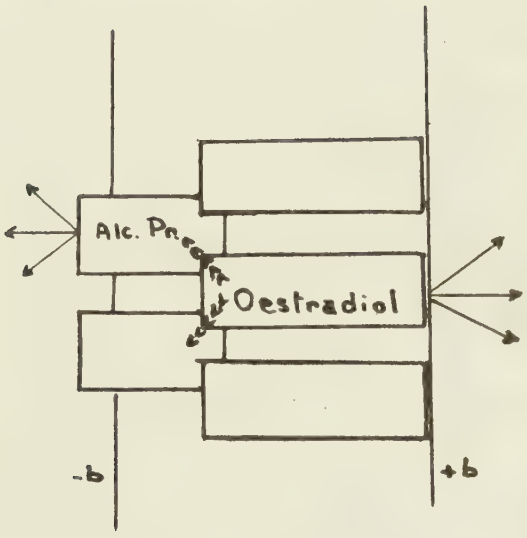


Dans l'oestradiol + alc. propylique les interactions entre feuillets sont dues uniquement aux liaisons de Van der Waals :

- les faces b_+ des feuillets étant identiques dans les 2 structures de l'oestradiol,nous avons le même type d'intéraction $b_+ - b_+$; (On peut avoir sur la description de chacune des structures en annexe que les contacts de Van der Waals rencontrés à ce niveau, ne différent pas plus de 3/100 Å .

- Au niveau des faces b_- nous n'avons pas de contacts directs entre les molécules d'estradiol. La cohèsion cristalline est réalisée par des intéractions entre molécule d'alcool propylique.et oestradiol.

Finalement, si l'on ne considère que la moitié de la maille cristalline (O,b/2), les deux structures de l'oestradiol correspondantes sont isomorphes. Par contre sur les

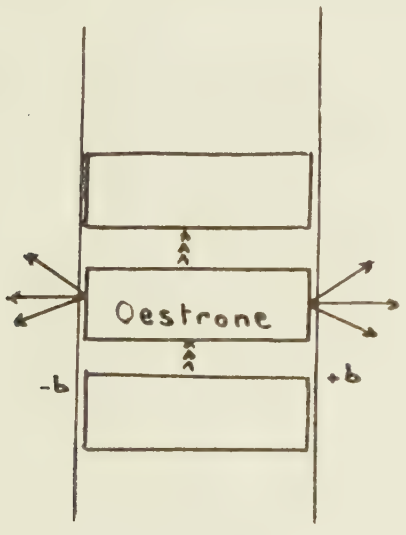


faces b_ on a remplacé une molécule d'eau,par deux molécules d'alcool propylique. Le point d'ancrage de la molécule de solvate sur la face b_ du feuillet est naturellement le même dans les deux cas puisque la disposition des molécules d'oestradiol est identique. Comme les deux molécules d'alcool ne peuvent s'interpénétrer,il y a forcément glissement d'un feuillet par rapport à l'autre afin de ménager un logement à l'inclusion alcoolique plus encombrante. Ce glissement s'accompagne d'un changement de symétrie : l'axe binaire ($P_{2_1 2_1 2}$) imposé par la molécule d'eau étant transformé en axe hélicoïdal ($P_{2_1 2_1 2_1}$) plus adapté à l'empilement compact.

Nous avons vu précédemment que l'alcool propylique était attaché à la molécule d'oestradiol plus fortement que ne l'est la molécule d'eau (on a $W'_1 > W_1$ et $W'_2 > W_2$). On pourrait dès lors penser que la structure alcoolée est plus stable; en réalité il n'en est rien car l'énergie d'intéraction b_-b_ est considérablement plus forte dans la structure hydratée et si on pouvait calculer le bilan énergétique globale, cette dernière structure apparaîtrait comme la plus stable. En présence de trace d'eau c'est elle qui cristallise; de ce fait nous n'avons pu obtenir de structures alcoolées qu'avec le propanol qui peut être parfaitement déshydraté,mais pas avec l'éthanol et le méthanol (cependant on peut penser que les structures correspondantes ne devraient pas différer énormément de la structure décrite ici; c'est d'ailleurs une structure identique q'observe DA Norton (12)dans le bromoestradiol + méthanol).

Un cristal d'oestradiol + propanol abandonné à l'air est rapidement détruit et transformé en poudre. Cependant il nous a été possible d'observer une transformation de la structure propylique $P_{2_1}2_12_1$ en oestradiol hémihydraté $P_{2_1}2_12$ sans destruction de l'édifice cristallin. Cette observation a été purement occasionnelle : Pour récolter les données expérimentales relatives à l'oestradiol + propanol nous avions placé un cristal sous Nujol dans un tube scellé; le cristal présentait la symétrie $P_{2_1}2_12_1$ avec les dimensions de maille que l'on trouvera en annexe. Ce cristal repris un an plus tard avait conservé son aspect extérieur intact,mais il nous a donné alors les taches de diffraction de l'oestradiol hémihydraté;sa symétrie était devenu $P_{2_1}2_12$.

Dans la structure de l'oestrone sublimé enfin, les liaisons entre feuillets ne sont assurées que par des intéractions très faibles. Si on ne considère que les contacts inférieurs à 3,80 Å :



Sur les faces b_+ on observe des contacts entre le carbone C_2 d'une part,et les carbonés C_{11} et C_{12} d'autre part.

Entre les faces b_- il n'y a qu'un seul contact intéressant entre un hydrogène de méthyl C_{18} et un hydrogène du carbone C_6.

3-1-3 COHESION ET FACIES CRISTALLIN

Le faciés des cristaux obtenus pour ces différentes structures sont en bon accord avec l'étude précédente :

- Pour l'oestradiol hémihydraté les énergies d'intéractions sont du même ordre de grandeur dans les trois direction. On obtient des cristaux d'aspect cubique (ou à la rigueur légérement allongés suivant c).

- pour l'oestradiol + propanol l'énergie de cohésion suivant la direction b ($W_{b_}$) est très faible en comparaison des énergies mises en jeu dans le plan (a,c) : les cristaux obtenus sont de très fines plaquettes parallèles à ce plan.

- Pour l'oestrone sublimé,seule la direction a présenté une liaison forte (liaison hydrogène) : on obtient de fines aiguilles allongées suivant cette direction.

3-2 LES STRUCTURES MONOCLINIQUES P_{2_1} A FEUILLETS PARALLELES.

Pour le moment,ce mode de cristallisation n'interesse que des stéroïdes à faible activité oestrogène (oestrone $_{III}$,oestriol,oestradiol 17 α). L'unité asymétrique comporte 2 molécules stéroïdiques indépendantes qui différent essentiellement au niveau du cycle B (II iéme partie),et qui forment,comme dans le cas précédent,un ensemble de feuillets (a,b), mais leur organisation et par la suite leur aspect extérieur sont différents.

3-2-1 ORGANISATION D'UN FEUILLET (b,c)

Dans la forme orthorhombique les différentes molécules qui constituent les feuillets,se correspondent par translation suivant les périodes + a et + c.

Nous observons donc des alignements où toutes les molécules sont dans le même sens,et en particulier,si nous considérons l'ensemble du feuillet,nous nous apercevons que les groupements méthyle,C_{18} ne sont situé que d'un seul côté du feuillet : sur la face appelée +b dans le paragraphe précédent. Par ailleurs les différents feuillets rencontrés dans le cristal se déduisent l'un de l'autre à partir d'une symétrie hélicoïdale 2_1; tous les feuillets sont identiques.

Dans la forme monoclinique,au contraire,à l'intérieur du même feuillet on rencontre des molécules se déduisant par symétrie hélicoïdale 2_1 : le feuillet est constitué par la répétition suivant les périodes +c et +b du motif bimoléculaire $\left((x,y,z) + (\bar{x},y+\frac{1}{2},\bar{z})\right)$. Dans les enchainements moléculaires,une molécule sur deux est tournée de 180°, les saillies des groupements méthyle sont situées de part et d'autre du feuillet : les deux faces du feuillet sont alors identiques.

Il y a dans la maille deux familles de molécules non superposables. Chaque feuillet est constitué de molécules n'appartenant qu'à une seule famille; il existe donc 2 types de feuillets différents :

un feuillet "molécule 1" et un feuillet "molécule 2" (voir projection,x y o de l'oestrone III en annexe).
Le plan du feuillet correspond sensiblement au plan moyen de la molécule (pour l'oestrone l'écart angulaire entre ces 2 plans est de 11° pour le feuillet mol_1 et de 13°30' pour le feuillet mol_2); les molécules y apparaissent pratiquement " à plat ",les liaisons C_{13}-C_{18} relatives au

groupement méthylique étant sensiblement perpendiculaires au plan de la figure

Dans l'oestrone III la cohésion du feuillet suivant la direction b est assurée par des liaisons hydrogène de même énergie pour les 2 types de molécules (les longueurs de liaisons sont $2,78_0$ et $2,78_1$ Å). Suivant la direction + c la cohésion du feuillet n'est assurée que par des liaisons de Van der Waals faibles (contacts supérieurs à 3,80 Å).

Dans l'oestriol,comme précédemment pour l'oestradiol,la cohésion du feuillet est assurée par un double réseau de liaison hydrogène :

- suivant la direction b on observe des laisons hydrogène fortes entre la fonction phénol O_3 et l'alcool en 16 α: $2,64_5$ Å et $2,64_7$ Å respectivement dans chacun des feuillets. (Notons cependant que les angles O-H---O s'écartent alors très nettement de la valeur théorique : 137° et 128°).

- suivant la direction c on observe des liaisons hydrogéne plus faibles entre l'oxygène O_3 et la fonction 17 β O_1 $2,92_6$ Å dans le feuillet "molécule 1" et $2,80_9$ Å dans le feuillet molécule 2. Les angles O-H---O se rapprochent davantage des valeurs théoriques (159° et 177°)

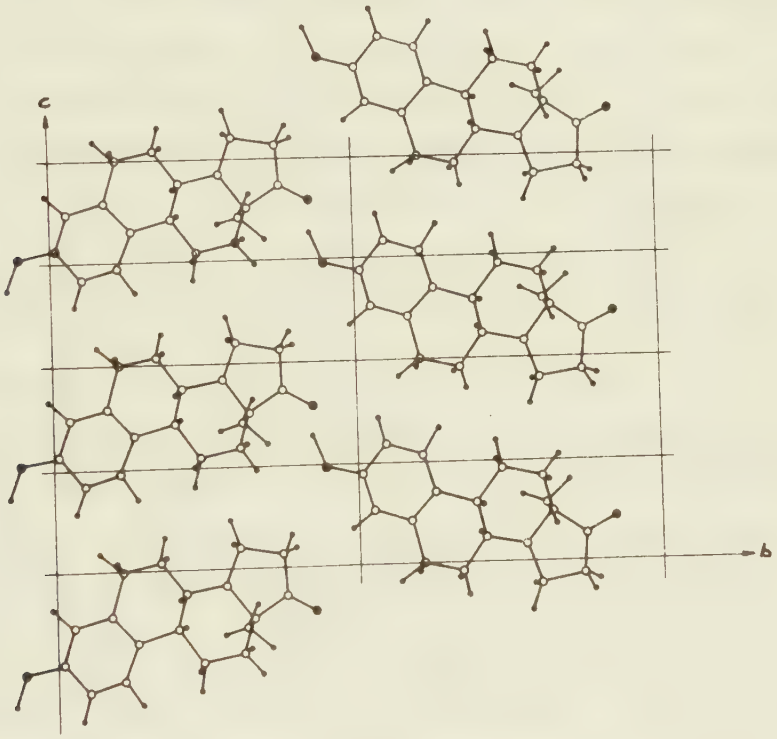
3-2-2 INTERACTIONS ENTRE FEUILLETS

Ici aussi,bien que finalement les mailles cristallines soient assez voisines,les forces responsables de la cohésion varient de façon considérable entre l'oestriol et l'oestrone.

Dans l'oestriol,les forces d'intéractions entre feuillets comprennent essentiellement un double système de liaisons hydrogènes :

- une liaison entre l'hydroxyle en 16 α de la "molécule 1" et celui en 17 β de la "molécule 2" (O---O = 2,79$_9$ Å ; O-H---O = 136°)

- une liaison entre la fonction phénol O_3 de la "molécule 1" et la fonction hydroxyle en 16 α de la "molécule 2" (O---O = 2,91$_5$ Å ; O-H---O = 162°). Cette liaison maintient les molécules "1" et "2" au contact l'une de l'autre et pourrait expliquer les faibles distances observées entre chaque groupement méthyle C_{18} et l'extrémité du cycle A adjacent.



Estrone P_{2_1}

feuillet de la molécule 1

Dans l'oestrone nous retrouvons les mêmes intéractions entre groupement méthyle et extrèmité du cycle A; nous y consacrerons le paragraphe III-4, mais notons tout de suite que, bien qu'ici les molécules ne soient maintenues vis à vis l'une de l'autre par aucune liaison hydrogène, les contacts de Van der Waals rencontrés sont aussi sinon plus forts que dans l'oestriol :

- entre le méthyle de la molécule 1 et le cycle A de la molécule 2 on note un contact C_{18}-C_4 égal à $3,35_7$ Å dans l'oestriol et de $3,38_6$ Å dans l'oestrone.

- mais pour le méthyle de la molécule 2, (dans les 2 structures le contact le plus énergétique se produit avec le carbone C_3), les distances sont respectivement $3,51_0$ Å dans l'oestriol, et seulement $3,35_7$ Å dans l'oestrone.

3-3 STRUCTURE ORTHORHOMBIQUE OESTROGENE EN CHEVRONS

Nous avons rencontré un arrangement moléculaire de ce type que pour l'oestrone cristallisée dans un solvant polaire (alcool méthylique ou acétone). Nous l'avons baptisé " structure en chevrons " en considérant la projection xyo que l'on trouvera en annexe,en réalité,au point de vue cohésion,on peut considérer cette structure comme formée d'un double système d'hélices enroulées sur les axes 2_1 :

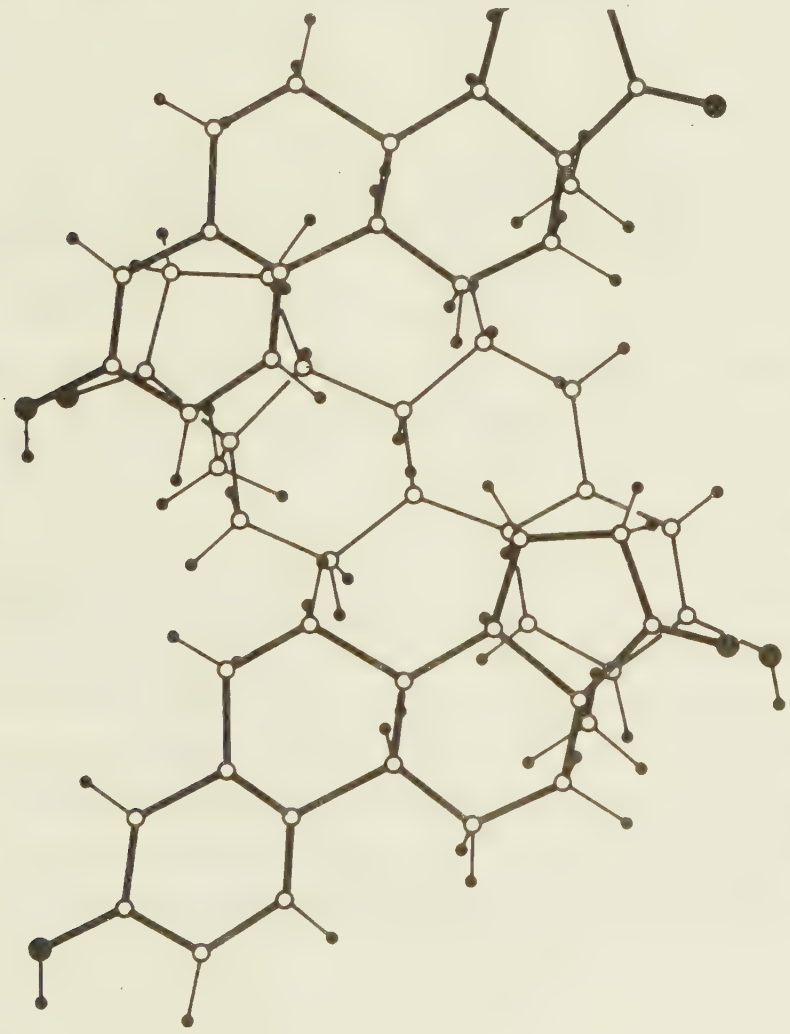
- une hélice parallèle à la direction b

- une hélice parallèle à la direction c

3-3-1 ETUDE DU BLOC HELICOIDAL "b"

Les molécules "s'enroulent",sensiblement suivant leur plus grande dimension,autour des axes hélicoïdaux parallèle à la direction oy.

Dans cet enroulement,deux molécules successives sont liées uniquement par liaison hydrogène; Comme dans les autres structures de l'oestrone,elles associent la fonction O_3 phénol d'une molécule à la fonction 17 cétone de l'autre, mais elles sont légèrement plus longues (O---O = 2,83 Å); dans cette liaison relativement "lâche" l'hydrogène se loge exactement sur le segment O---O.



bloc hélicoïdal
" c"

3-3-2 ETUDE DU BLOC HELICOÏDAL "c"

Ce deuxième enroulement moléculaire autout des axes hélicoïdaux parallèles à la direction oz est réalisé par l'intermédiaire d'intéractions entre groupement méthyle C_{18} et cycle A assez semblable à celles observées pour les autres structures de l'oestrone mais intéressant ici l'ensemble du cycle A.
Nous y reviendrons au paragraphe suivant.

La figure ci-contre représente une vue de ce bloc hélicoïdal perpendiculairement à la direction moyenne de la molécule (définie par la réflexion la plus forte : 110)

Remarque :

Dans le cas des oestrones obtenues par sublimation, rien n'empêche les molécules (à l'état gazeux) de se lier d'abord par liaisons hydrogène.
Les différentes chaines ainsi formées sont ensuite assemblées par les forces de dispersion. Ce schéma d'intéractions favorise les liaisons hydrogène,au dépens des liaisons de Van der Waals (qui sont réalisées en tenant compte des enchainements déja existant).

Dans le cas de l'oestrone obtenue par évaporation, les molécules polaires de solvant encombrent les extrémités de la molécule stéroïdique, et empêchent la réalisation de liaisons hydrogène oestrone-oestrone. L'assemblage par contact de Van der Waals entre les ensembles oestrone-solvant correspond au système d'énergie minimale. L'enchainement des molécules d'oestrone par liaisons hydrogène ne peut se faire qu'une fois les molécules de solvants éliminées.

Il est alors réalisé "au mieux".

On s'expliquerait ainsi pourquoi,dans l'oestrone en chevron,on observe des liaisons hydrogènes plus distendues (2,83 Å au lieu de 2,80 Å dans l'oestrone à feuillets parallèles et 2,78 Å dans la forme monoclinique) mais parallèlement,une structure plus compacte (V_{maille} = 1440,75 $Å^3$ au lieu de 1481,81 $Å^3$) et donc des laisons de Van der Waals plus fortes.

Ce schéma d'intéractions ne correspond sans doute pas exactement au véritable processus de formation et de croissance des cristaux,mais il rend compte des possibilités de compétition entre les différentes forces de cohésion qui interviennent dans la construction d'un cristal et il expliquerait pourquoi des contacts de "Van der Waals" comme le contact "méthyle C_{18} cycle A aromatique" que nous allons étudier maintenant,peuvent dans certains cas, avoir une plus grande influence que les liaisons hydrogène sur l'assemblage cristallin.

3-4 LES INTERACTIONS METHYLE-CYCLE BENZENIQUE DANS LES STRUCTURES DE L'OESTRONE

D'après ce que nous avons pu voir dans les paragraphes précédents,la cohèsion cristalline dans les structures de l'oestrone peut se ramener à deux types d'intéractions principales :

- d'une part des liaisons hydrogènes qui lient entre eux les atomes d'hydrogène

- d'autre part des forces de dispersion entre groupement méthyle et cycle benzénique A.

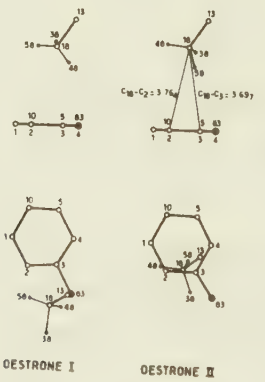
Ce paragraphe est consacré à ce dernier type d'intéractions,et nous distinguons deux groupes suivant l'orientation de la liaison C_{13}-C_{18} par rapport au cycle A :

- d'une part l'oestrone "en chevrons" et l'oestrone "sublimé".

- d'autre part les deux molécules de la variété monoclinique également obtenue par sublimation.

3-4-1 DANS LES STRUCTURES ORTHORHOMBIQUES

La liaison C_{13}-C_{18} est dirigée dans le sens C_3-C_{10} c'est-à-dire vers le cycle B de la deuxième molécule (voir figure ci-dessous) mais dans l'oestrone sublimé on ne peut pas parler réellement d'intéractions méthyl phényl; le méthyle C_{18} se projette très nettement en dehors du cycle phénylique. Cette absence d'intéractions se traduit par une



OESTRONE I OESTRONE II

orientation absolument quelconque des liaisons de valence carbone-hydrogène du groupement méthyle par rapport aux liaisons du cycle A. Il n'en est absolument pas de même dans le cas de l'oestrone cristallisée par évaporation où existe une intéraction entre méthyl et phényl : les liaisons carbone-hydrogène du groupement méthyl se disposent parallèlement (en projection sur le cycle A) aux liaisons de valence de l'atome de carbone C_3.

Les contacts ont lieu essentiellement entre le méthyle et les atomes C_2 et C_3 ; s'il sont relativement faibles par rapport aux valeurs théoriques (somme des rayons de van der Waals) ils correspondent cependant aux grandeurs généralement rencontrées pour des contacts de Van der Waals dans des structures stéroïdiques ($3,76_4$ Å et $3,69_7$ Å).

3-4-2 DANS LA STRUCTURE MONOCLINIQUE P_{2_1}

Pour chacun des méthyles deux molécules indépendantes, la liaison C_{13}-C_{18} est dirigée dans le sens C_{10}-C_3 c'est-à-dire vers l'atome d'oxygène phénolique O_3.

Cependant pour chaque molécule le plus court met en jeu des atomes différents du cycle A :

- la méthyle de la molécule 1 est fortement liè au carbone 4 de la molécule 2.

- la méthyle de la molécule 2 est lié au carbone 3 de la molécule 1.

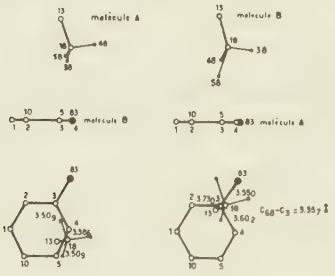
Quoiqu'il en soit ces deux contacts méthyle-carbone sont très prononcés si on les compare aux contacts habituellement observés dans les stéroïdes; les distances intératomiques sont nettement inférieures à la somme des rayons de Van der Waals, on observe

- $3,38_6$ Å dans l'intéraction $C_{18(\text{mol 1})}$ - $C_{4(\text{mol 2})}$

et - $3,35_7$ Å dans l'intéraction $C_{18(\text{mol 1})}$ $C_{3(\text{mol 1})}$

Dans cette intéraction (méthyle "mol 2" - cycle A "mol 1"), nous remarquerons surtout (voir figure ci-dessous) l'orientation particulière des liaisons carbone-hydrogène du groupement méthyle, par rapport aux liaisons de valence carbone-carbone et carbone-oxygène du cycle A (C_3-C_2; C_3-C_4 et C_3-O_3). Contrairement à ce que l'on observe pour

l'oestrone cristallisé dans l'acétone,les atomes liés aux carbones C_{13} et C_3 adoptent,pour augmenter la compacité,la même disposition croisée que l'on rencontre dans la molécule d'éthane ou dans un stéroïde pour l'orientation du groupement méthyle par rapport aux atomes C_{12},C_{14} et C_{17}; tout se passe comme si les atomes C_{13} et C_3 étaient réellement liés par liaison covalente.



OESTRONE III

Comme pour la molécule 2, l'orientation du groupement méthyle par rapport au reste de la molécule suit exactement les mêmes lois, ce contact très fort que l'on observe ici, oriente les deux molécules indépendantes, par l'intermédiaire des hydrogènes du méthyle en 18, en position parallèles.

3-5 LES STRUCTURES ANDROGENES MONOCLINIQUE P_{2_1}

La forme monoclinique P_{2_1} (Z=2) s'observe pour les androgènes de la série normale (5α) qui possèdent à la fois une fonction alcool et une fonction cétone, c'est-à-dire aussi bien dans le cas des dérivés hydroxy 3α oxo 17

(androstérone)que dans celui des dérivés oxo 3,hydroxy 17β (androstanolone,testostérone).

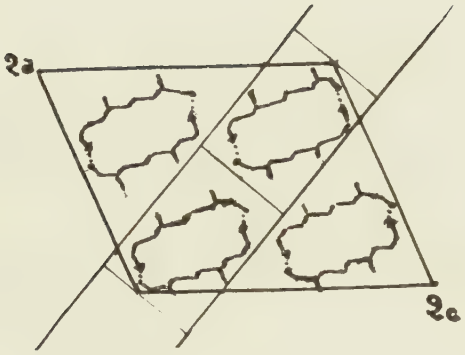
Dans ce dernier cas, nous avons obtenu un cristal hydraté analysable,mais il existe une forme anhydre correspondant à un autre type de structure (P_{2_1} avec Z = 4).

Notons que l'épiandrostérone (hydroxy 3β oxo 17) qui est jusqu'ici le seul dérivé inactif dont la structure ait été déterminée , cristallise dans le même groupe spatial P_{2_1} , mais l'arrangement moléculaire y est totalement différent et rappelle les dispositions en feuillets parallèles que nous avons décrites précédemment pour les composés oestrogènes.

3-5-1 NOTION DE FEUILLETS (101)

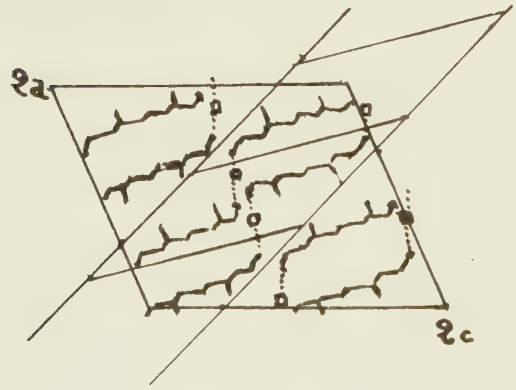
Il est assez curieux d'obtenir pour l'androstèrone d'une part , et pour l'androstanolone et la testostèrone d'autre part, un arrangement moléculaire identique et donc des mailles cristallines voisines , alors que la cohésion cristalline est assurée par des forces absolument différentes.

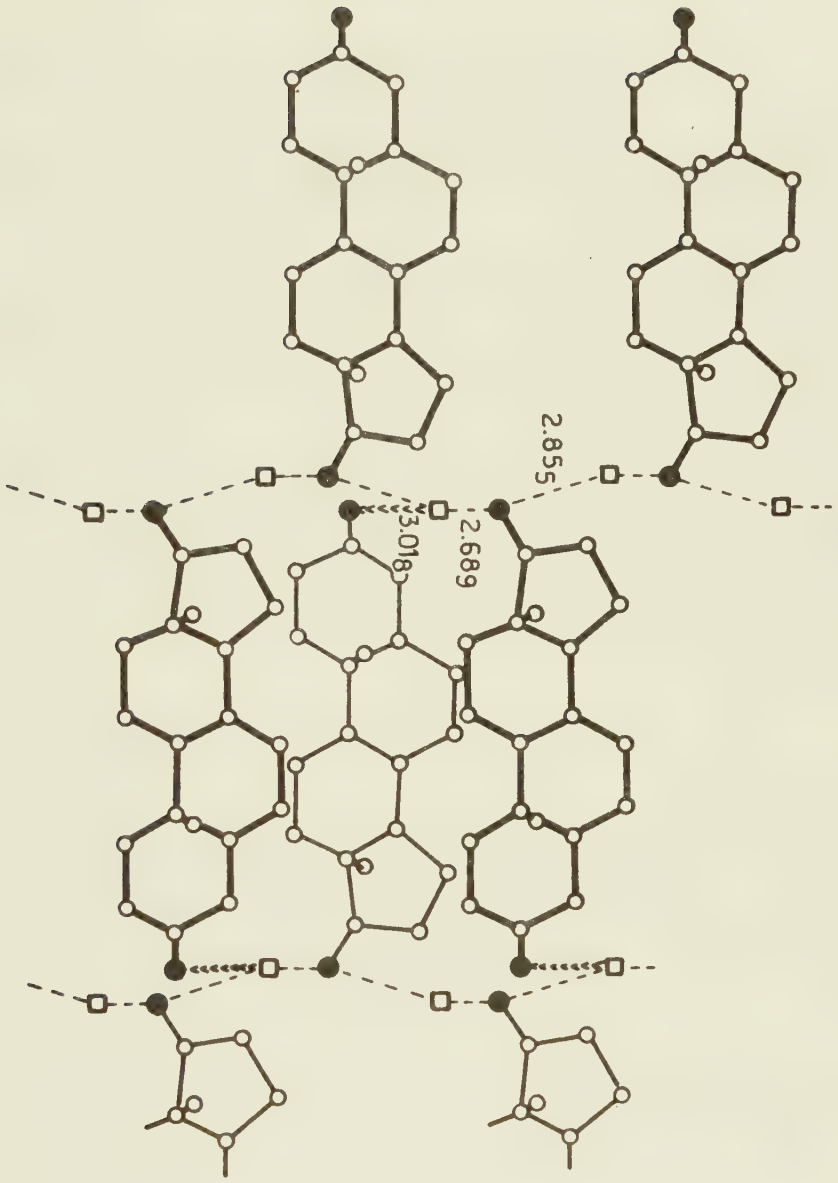
D'ailleurs , si géométriquement ces trois structures sont disposées en feuillets parallèles à la direction (101) , dans le cas de l'androstérone cette notion de feuillets n'a pas de signification physique. Le feuillet (101) n'est constitué que de la juxtaposiiton de blocs de moléculesd'androstèrone enroulées le long des axes hélicoïdaux dont la cohésion est assurée par des liaisons hydrogènes faibles. La liaison entre ces différents blocs est encore plus faible, elle se fait au niveau des atomes de carbones de



cycles D homologues par un axe hélicoïdal 2_1 et correspond à des contacts supérieurs à 3,80 Å (on notera comme " meilleurs " contacts 3,51 Å ou C_{16}-O_{17} et 3,94 Å pour C_{16}-C_{17}).

Dans l'androstanolone et la testostérone, la structure du feuillet (101) est totalement différente et la cohésion y est assurée principalement par liaison hydrogène. Ici c'est l'assemblage au niveau du cycle D qui est le plus solide; il est réalisé par l'intermédiaire des molécules d'eau qui forment avec les groupements hydroxyles en 17 β des liaisons hydrogène fortes ($2,68_9$ Å et $2,82_5$ Å dans l'androstanolone) l'atome d'hydrogène qui semble alors délocalisé n'a pu être placé par rayons X. Le feuillet (101) est alors formé par l'assemblage des petites plaquettes ainsi constituées , à l'aide des liaisons hydrogène faibles qui s'établissent entre la fonction cétone en 3 et la molécule d'eau.




2.855
3.018
2.689

3-5-2 ASSEMBLAGE DES FEUILLETS (101)

Cependant, bien que la constitution des feuillets (101) soit différente suivant que la fonction alcool est en 3 ou en 17, leur aspect extérieur est identique et par la suite les forces de cohésion qui existent entre eux sont les mêmes dans les deux cas considérés.

La cohésion entre feuillets est assurée par des liaisons de Van der Waals faibles et intéresse deux groupes d'atomes différents :

- les contacts les plus étroits se rencontrent au niveau des atomes de cycles A homologues par axe hélicoïdal 2_1

dans l'androstérone on notera des contacts C_2-C_3 (3,85 Å) et C_2-C_4 (3,93 Å).

dans l'androstanolone ces contacts intéressent essentiellement l'oxygène cétonique O_3 : O_3-C_2 (3,64 Å) et O_3-C_4 (3,48 Å).

Notons aussi que dans les deux cas il existe un contact entre un carbone C_2 et l'atome d'oxygène en 17 : 3,71 Å dans l'androstérone et 3,65 Å dans l'androstanolone.

- des contacts plus faibles mettent en jeu les groupements méthylés C_{18} et C_{19} (Notons,en passant,que ces atomes ont exactement même ordonnée y dans l'androstanolone - dans l'androstérone il y a une différence de 4/100 - dans le feuillet ils constituent des protubérances perpendiculaires à l'axe hélicoïdal).

3-6 STRUCTURE ORTHORHOMBIQUE ANDROGENE A CHEVRONS

Comme dans le cas des stéroïdes oestrogènes,on obtient une disposition en chevrons pour une structure dont la cohésion dépend uniquement des forces de dispersion : dans l'androsténédione ($P_{2_1}2_12_1$) il n'y a pas de possibilités de former des laisons hydrogène,puisque les deux atomes d'oxygène correspondent à des fonctions cétone. La molécule adopte alors une disposition qui, par certains aspects,rappelle la structure de l'oestrone obtenue dans un solvant polaire : il se forme des blocs hélicoïdaux s'enroulant autour des axes 2_1 parallèles à la direction oz et dont la cohésion est assurée par des intéractions entre cycle A et cycle D de molécules symétriques par rapport à ces axes.

3-6-1 ETUDE DU BLOC HELICOIDAL "C"

Par rapport à l'axe $2_{1(oz)}$ les molécules d'androsténédione sont donc sensiblement disposées comme celles de l'oestrone dans la structure orthorhombique en chevrons ou encore comme les molécules d'androstérone ou d'androstanolone dans les structures monocliniques P_{2_1}.

Les principales intéractions se produisent entre les atomes O_3,C_3 et C_4 d'un cycle A et les atomes C_{15} et C_{16} d'un cycle D. On notera plus particulièrement un contact de $3,44_7$ Å entre l'oxygène O_3 et le carbone C_{16}.

3-6-2 INTERACTIONS ENTRE BLOCS HELICOIDAUX

L'assemblage des blocs hélicoïdaux est réalisé par un ensemble d'intéractions de Van der Waals faisant

intervenir principalement :

- les deux oxygènes cétoniques O_3 et O_{17}

- les deux groupements méthyle C_{18} et C_{19}

Les contacts les plus importants intéressent l'atome d'oxygène O_{17} (voir figure en annexe); il intéragit notamment avec :
les méthyles C_{18} ($3,54_5$ Å) et C_{19} ($3,48_6$ Å) (appartenant cependant à deux molécules différentes) et avec l'atome de carbone C_2 du cycle A ($3,58_1$ Å). L'atome d'oxygène O_3 intéragit au contraire au niveau du squelette hydrocarboné central de la molécule d'androsténédione; on notera par exemple le contact avec l'atome de carbone C_{11} du cycle C ($3,52_7$ Å). Enfin il existe quelques intéractions entre le méthyle C_{18} et différents atomes du cycle A (C_3,C_4 et C_{19}).

En schématisant, on peut considérer que chaque bloc hélicoïdal qui a, à peu près,la forme d'un prisme droit dont la base serait un losange, est hérissé sur chacune de ces 4 faces de groupements en saillie (les atomes d'oxygène ou ceux de carbone des méthyls) qui assurent la cohésion en s'imbriquant les uns dans les autres.

CONCLUSION

La comparaison des différents arrangements cristallins confirme que les extrémités hydrophiles des hormones stéroïdiques ont une influence prépondérante sur le potentiel d'intéractions moléculaires.
Cependant nous avons pu constater que l'action du squelette hydrocarboné est loin d'être négligeable et notamment il semble indéniable que les groupements méthyle en C_{18} vont jouer un rôle au moment de la fixation sur les protéines réceptrices.

CONCLUSION GENERALE

L'hypothèse que nous avions émise (B.BUSETTA (5) sur le rôle de la fonction 17β hydroxy au moment de la fixation des stéroïdes oestrogènes et androgènes au niveau de leur récepteurs spécifiques,attribuerait cette différence de spécificité principalement à la conformation générale du stéroïde androgène et du stéroïde oestrogène.

Nous avons,ici, essayé de définir la conformation des deux principaux stéroïdes oestrogènes (oestradiol,oestrone) ainsi que celles de trois dérivés androgènes (testostérone,androstanolone,androsténedione), en tenant compte dans la mesure du possible de l'influence du champ cristallin. Comme l'avait déjà signalé G.PRECIGOUX (14) pour les dérivés de la testostérone, nous avons pu attribuer certains écarts observés , par rapport aux molécules théoriques fournies par l'analyse conformationnelle, à l'action du champ cristallin. En série oestrogène,les déformations les plus importantes se rencontrent au niveau du cycle B cyclohéxènique, plus souple que les cycles benzènique et cyclohexanique qui l'entourent.

Nous avons pu cependant mettre en évidence,à partir de l'ensemble des structures déterminées,de nombreux détails moléculaires qui n'avaient pas été prévus par l'analyse conformationnelle. Ils correspondent principalement à une sous-estimation des intéractions intramoléculaires hydrogène-hydrogène par les différents programmes d'analyse conformationnelle utilisés actuellement.

L'étude de la cohésion cristalline montre que les liaisons "hydrogène" ont un rôle prépondérant pour l'orientation des molécules stéroïdes dans le cristal.

A N N E X E

OBSERVATIONS EXPERIMENTALES

(Description sommaire des différentes structures cristallines déterminées :

- distances interatomiques, angles de valence, angles dièdres
- projections et distances intermoléculaires)

OESTRADIOL + Alc.PROPYLIQUE

B.BUSETTA, C.COURSEILLE, S.GEOFFRE et M.HOSPITAL - Acta Cryst.(1972) B 48 p.1349

$P2_12_12_1$ Z = 4 a = 12,215
b = 24,251 ± 0,003 V = 1976,12 Å^3
c = 6,671

R final = 0,061 Détermination par minimisation directe de R (x,y,z,Θ, Ψ, Φ)

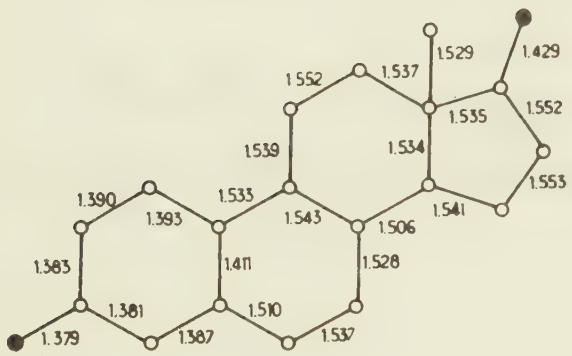
OESTRADIOL HEMIHYDRATE

B.BUSETTA et M.HOSPITAL
C.R.Acad.Sc.Paris t 268 p.1300 (1969)
Acta Cryst. (1972) B 28 p.560

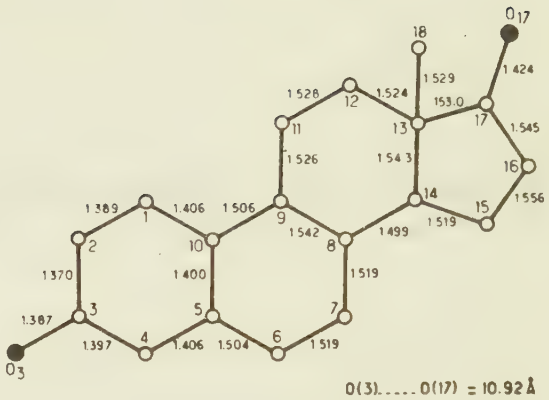
$P2_12_12$ Z = 4 a = 12,055
b = 19,280 ± 0,003 Å V = 1541,40 Å^3
c = 6,632 d_{mes} = 1,20 $d_{calc.}$ = 1,21

R final = 0,065 Détermination par minimisation directe de R(x,y,z, Θ, Ψ, Φ)

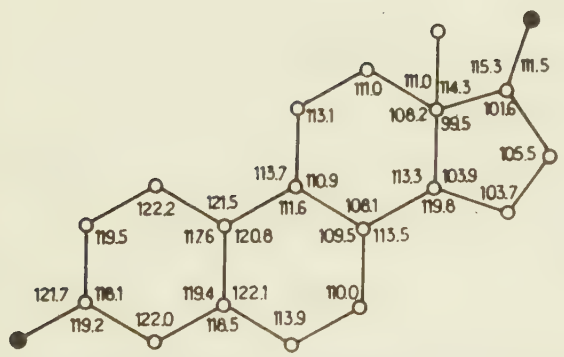
OESTRADIOL + Alc Prop.

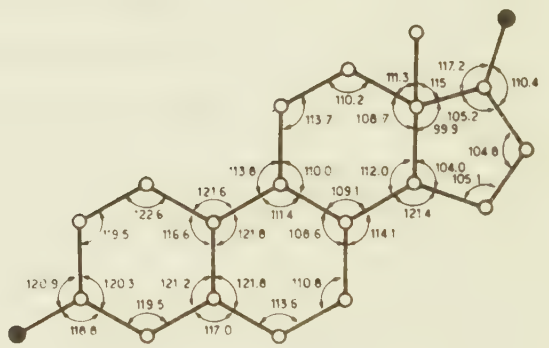


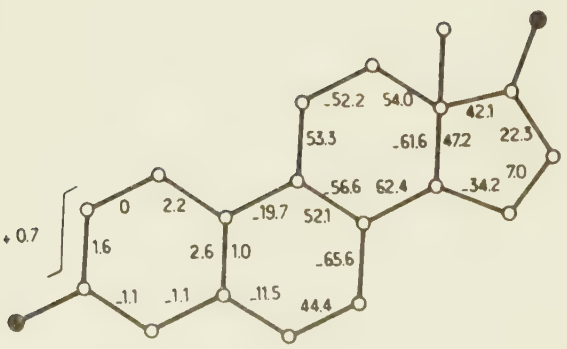
OESTRADIOL + H_2O

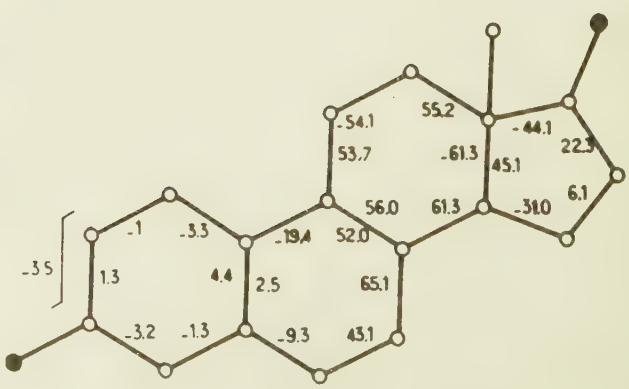


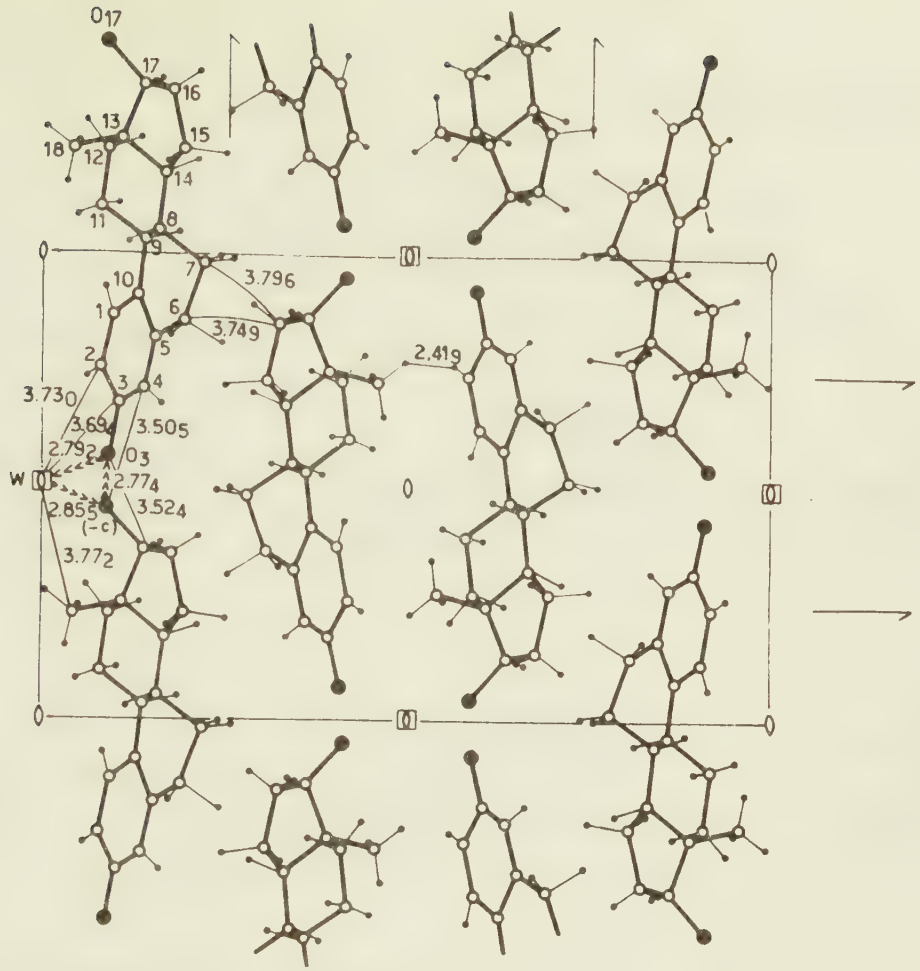
O(3)..... O(17) = 10.92 Å



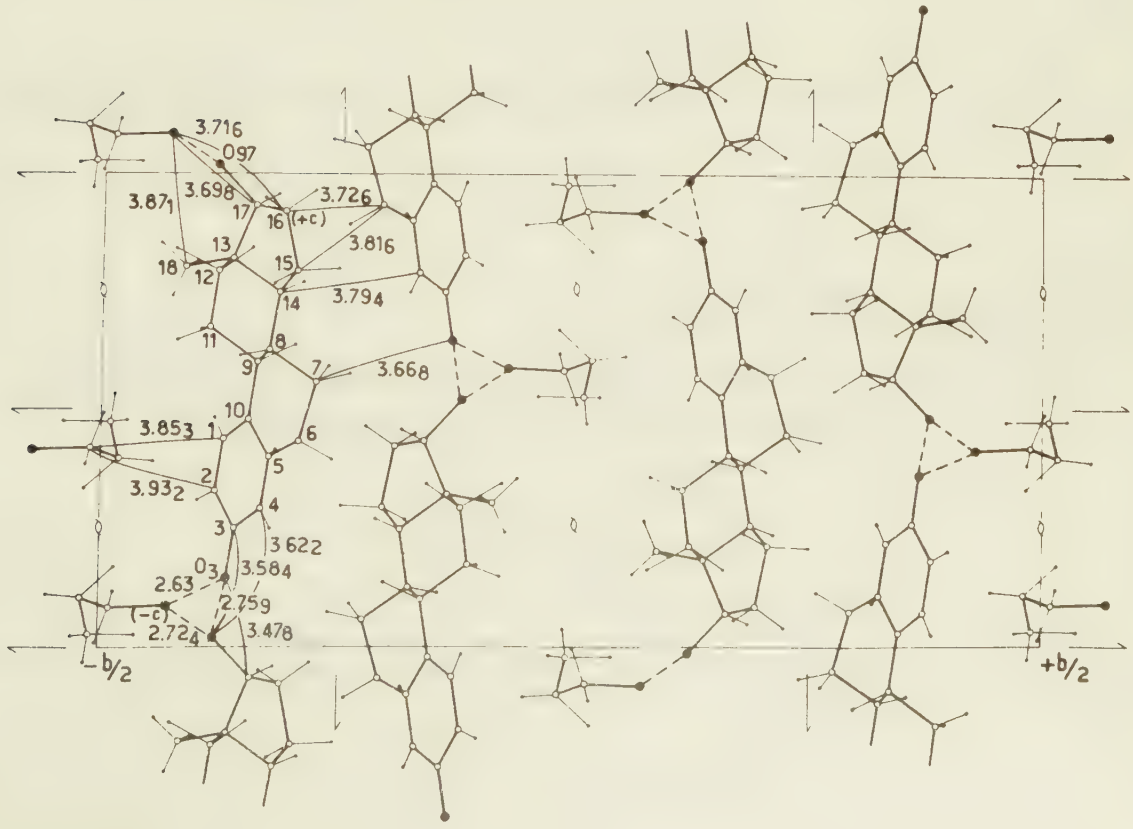








Oestradiol hémihydraté (projection suivant c)



Oestradiol + alc.propylique (projection suivant c)

OESTRONE SUBLIME (Forme I)

B.BUSETTA, C.COURSEILLE, M.HOSPITAL
C.R.Acad.Sc.Paris t.272 p.1211 (1971)

$P2_12_12_1$ Z = 4 a = 12,188
b = 16,301 ± 0,003 V = 1481,81 $\mathring{A}^3$
c = 7,463

R_{final} = 0,069 Détermination par utilisation simultanée de l'addition symbolique de phases et de la multisolution.

OESTRONE (Forme II) cristallisé dans acétone

B.BUSETTA, C.COURSEILLE, M.HOSPITAL
C.R.Acad.Sc.Paris t.271 p.1558 (1970)

$P2_12_12_1$ Z = 4 a = 10,043
b = 18,424 ± 0,003 $\mathring{A}$ V = 1440,75 R^3
c = 7,787

R_{final} = 0,039 Détermination par méthode d'addition symbolique de phases.

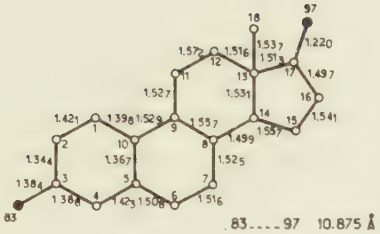
OESTRONE SUBLIME (Forme III)

B.BUSETTA, C.COURSEILLE, Mme F.LEROY, M.HOSPITAL
C.R.Acad.Sc.Paris t.274, p.153-156 (1972)

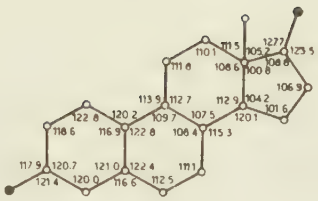
$P2_1$ Z = 4 a = $9,27_1$
b = $22,28_5$ ± 0,005 $\mathring{A}$ β = 111°27' ± 12' V = 1461,85 $\mathring{A}$
c = $7,61_0$

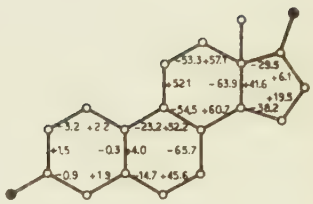
R_{final} = $0,06_1$ Détermination par la méthode de la multisolution et addition symbolique.

OESTRONE I

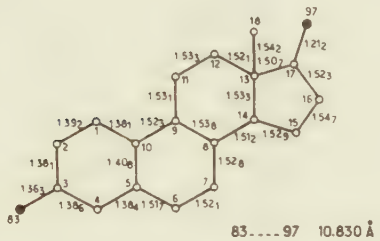


83----97 10.875 Å

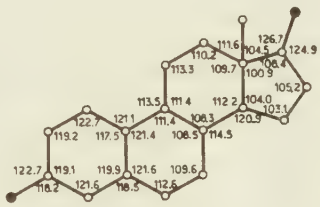


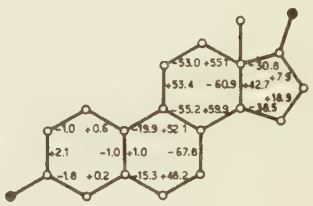


OESTRONE II

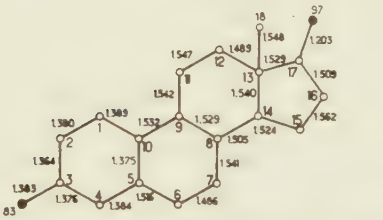


83----97 10.830 Å

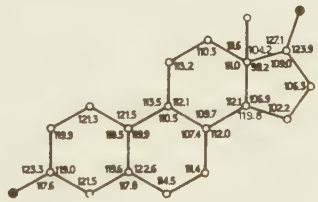


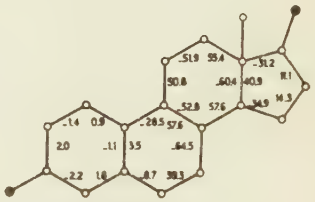


OESTRONE III A

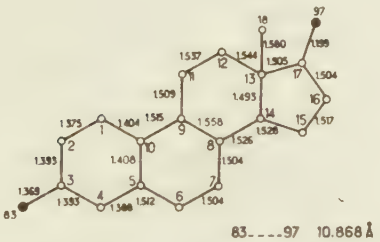


83----97 10.829 Å

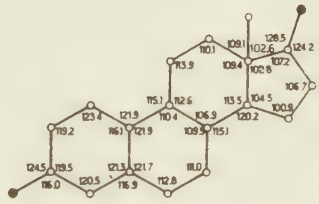


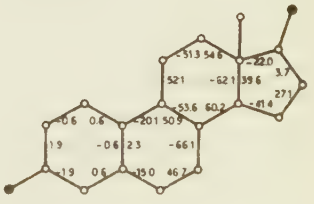


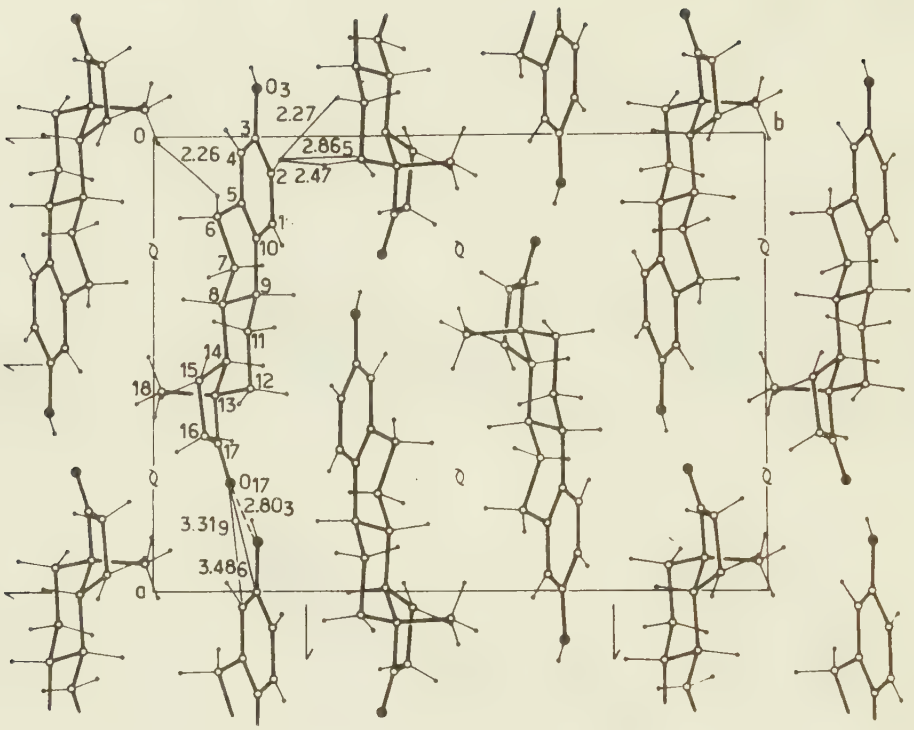
OESTRONE III B



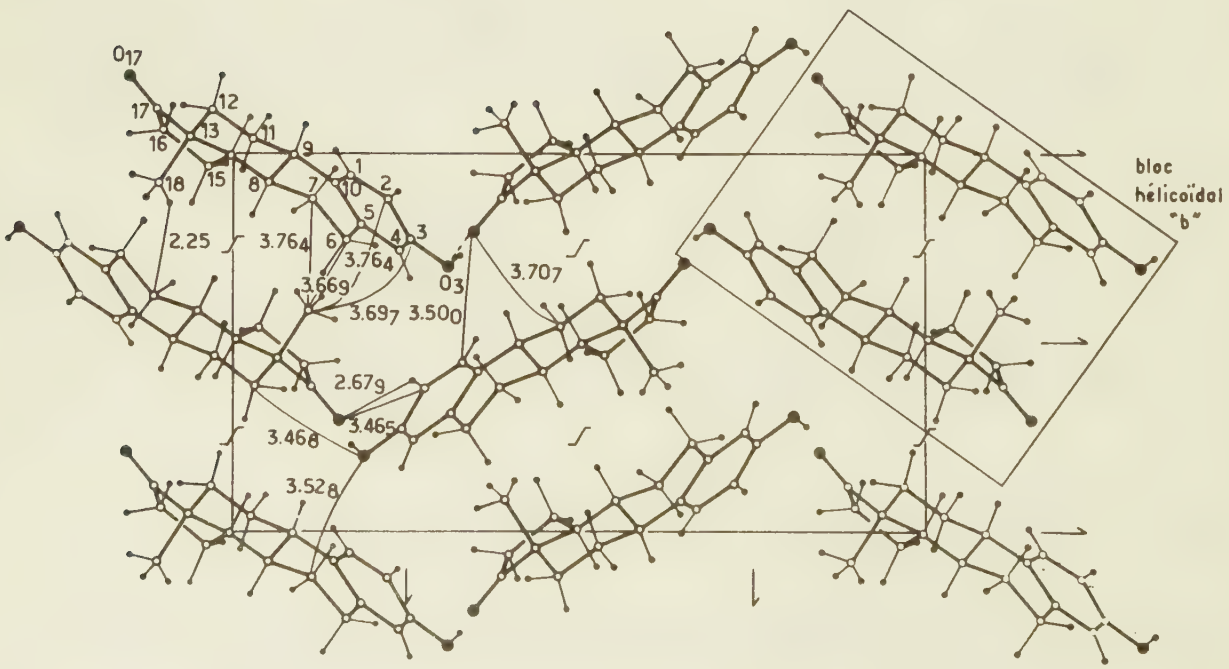
83----97 10.868 Å



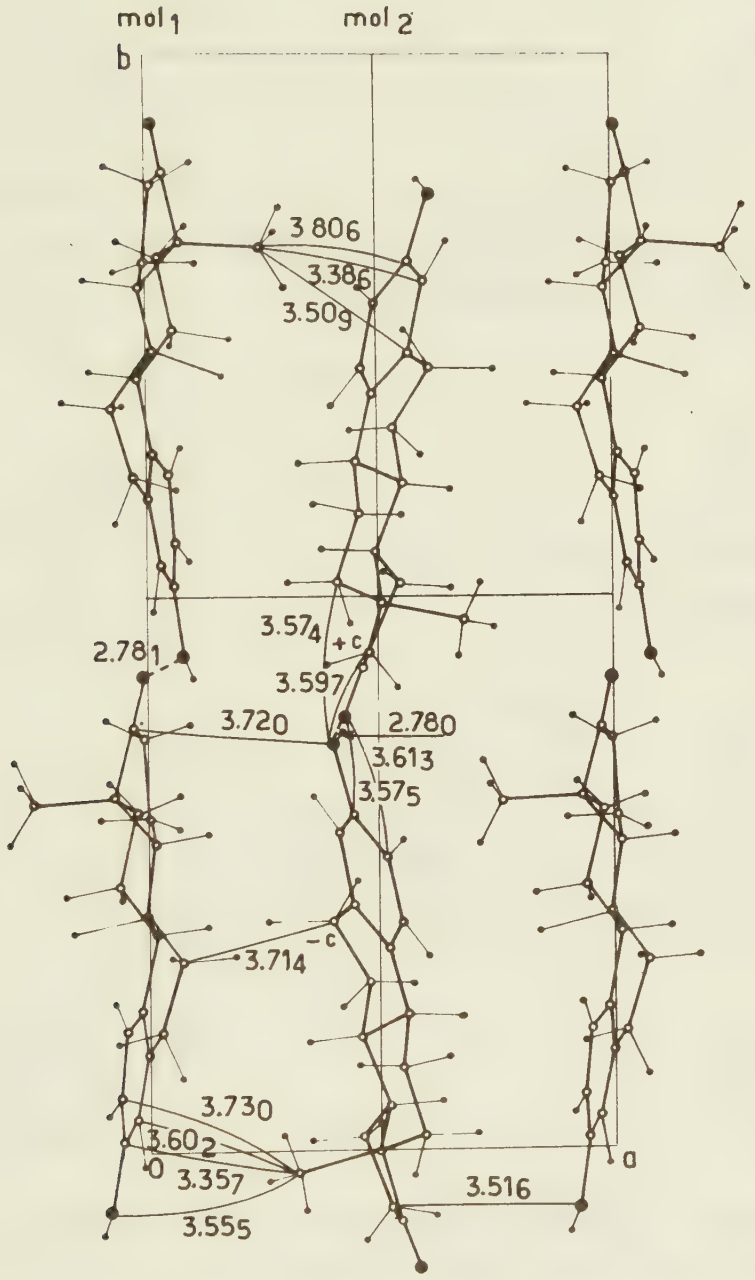




Oestrone I (Projection suivant c)



Oestrone II (Projection suivant c)



Oestrone III (Projection suivant c)

ANDROSTANOLONE + H_2O (5 α androstan 3 one 17β ol)

B.BUSETTA, C.COURSEILLE, J.M.FORNIES-MARQUINA et M.HOSPITAL
Cryst.Struct.Comm. (1972) 1 p.43.

$P2_1$ Z = 2 a = 9,406
b = 8,074 ± 0,003 Å β = 99°1
c = 11,549

$R_{final} = 0,05_3$ Détermination par utilisation successive des méthodes directes (add.symb.et multisolution) et de la minimisation sur les paramètres de translation R(x, y, z).

TESTOSTERONE + H_2O

B.BUSETTA, C.COURSEILLE et M.HOSPITAL
Acta Cryst. (1972) B 28 p.3293

$P2_1$ Z = 2 a = 9,602
b = 8,104 ± 0,003 Å β = 97°80 V = 859,3 $Å^3$
c = 11,155

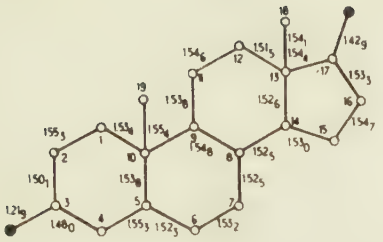
$R_{final} = 0,045$ Détermination par utilisation simultanée de l'addition symbolique et de la multisolution.

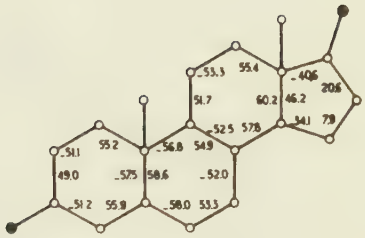
ANDROSTENEDIONE

B.BUSETTA, G.COMBERTON, C.COURSEILLE et M.HOSPITAL
Cryst.Struct.Comm. (1972) 1 p.129

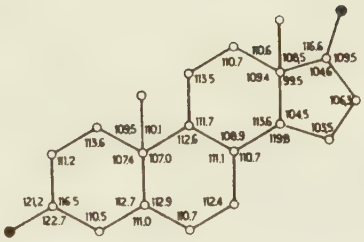
$P2_12_12_1$ Z = 4 a = 12,978
b = 16,949 ± 0,005 Å
c = 7,365

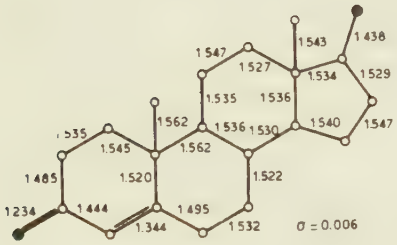
$R_{final} = 0,044$ Détermination par méthodes directes à l'aide des invariants de structure (évaluation par la formule du triple produit H.Hauptman Acta Cryst. 1969 B 25 p.814).

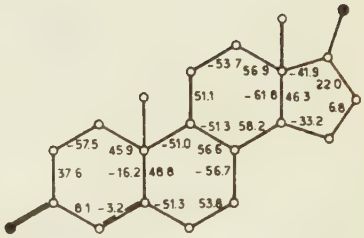




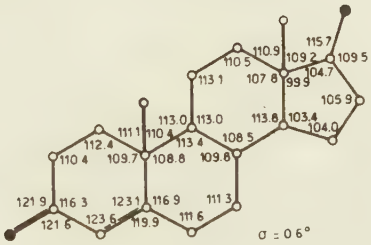
ANDROSTANOLONE

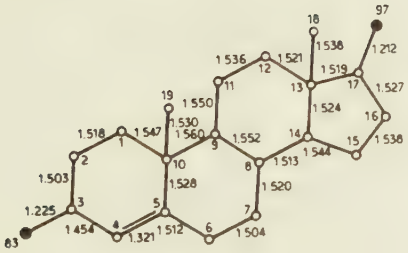


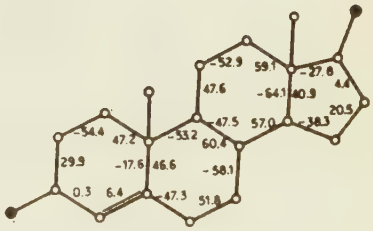




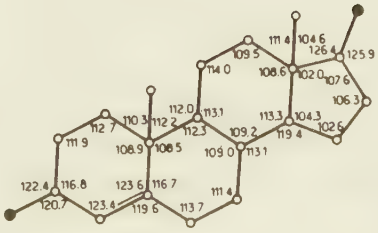
TESTOSTERONE

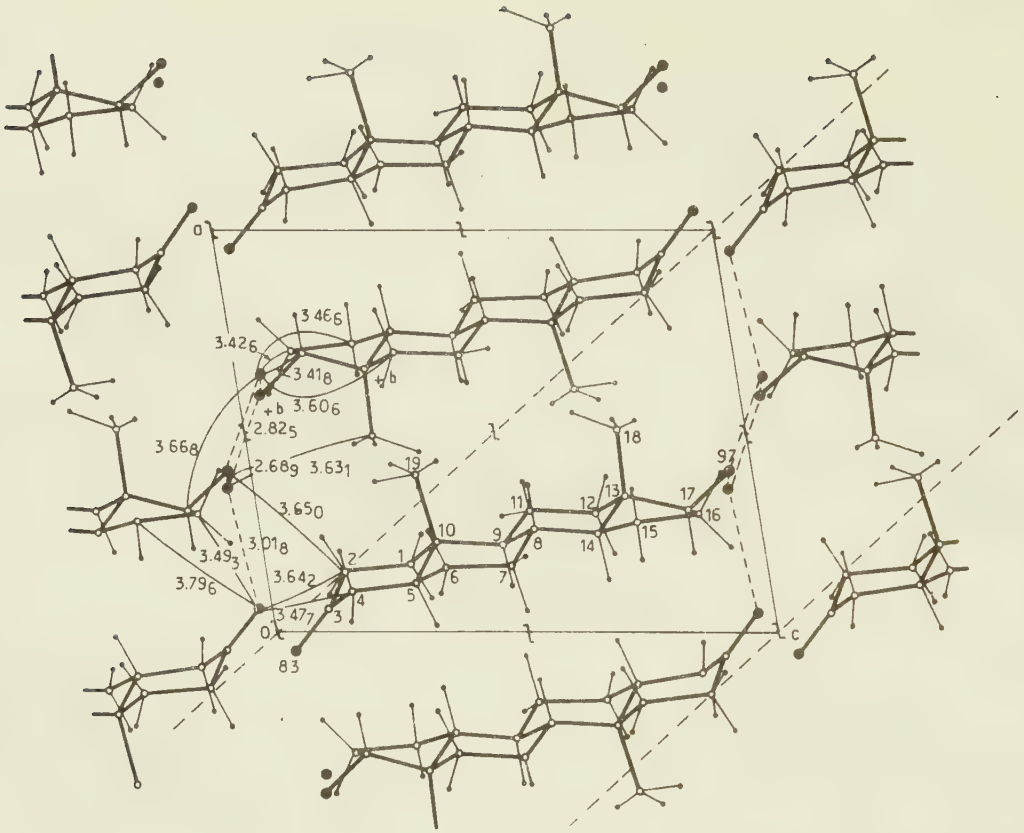




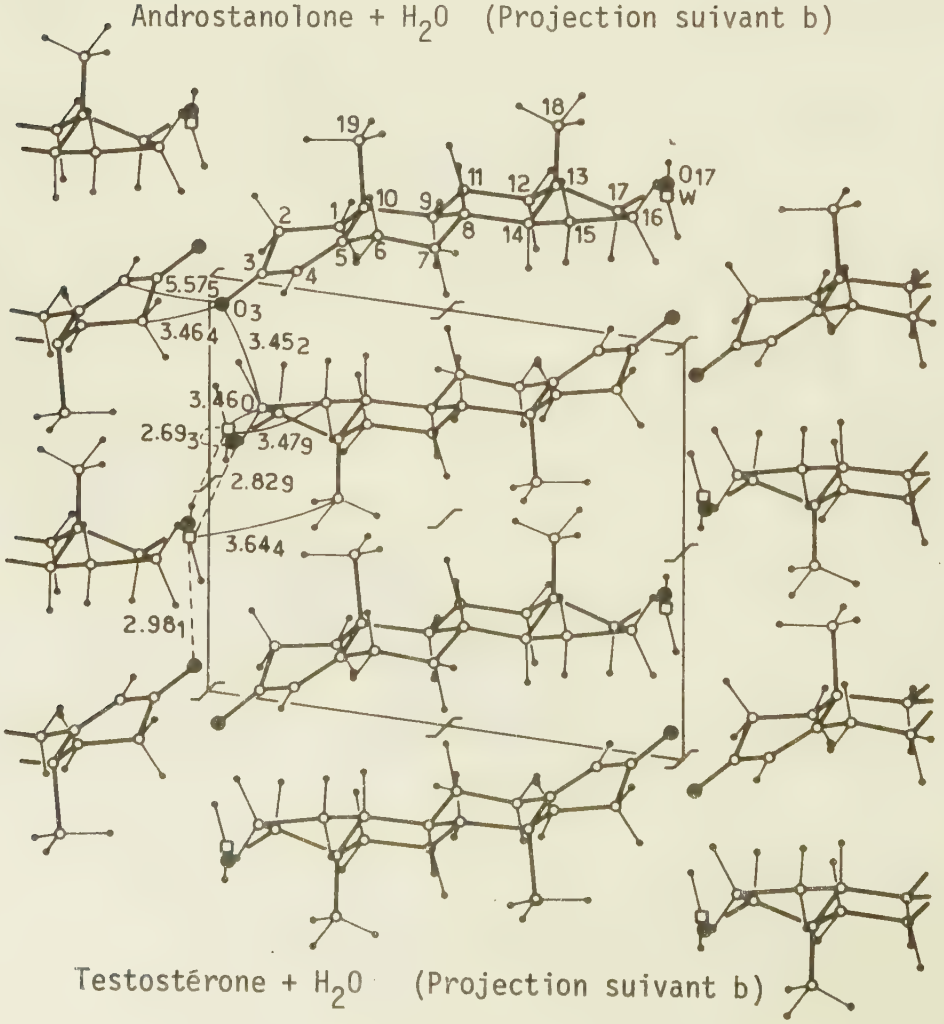


ANDROSTENEDIONE

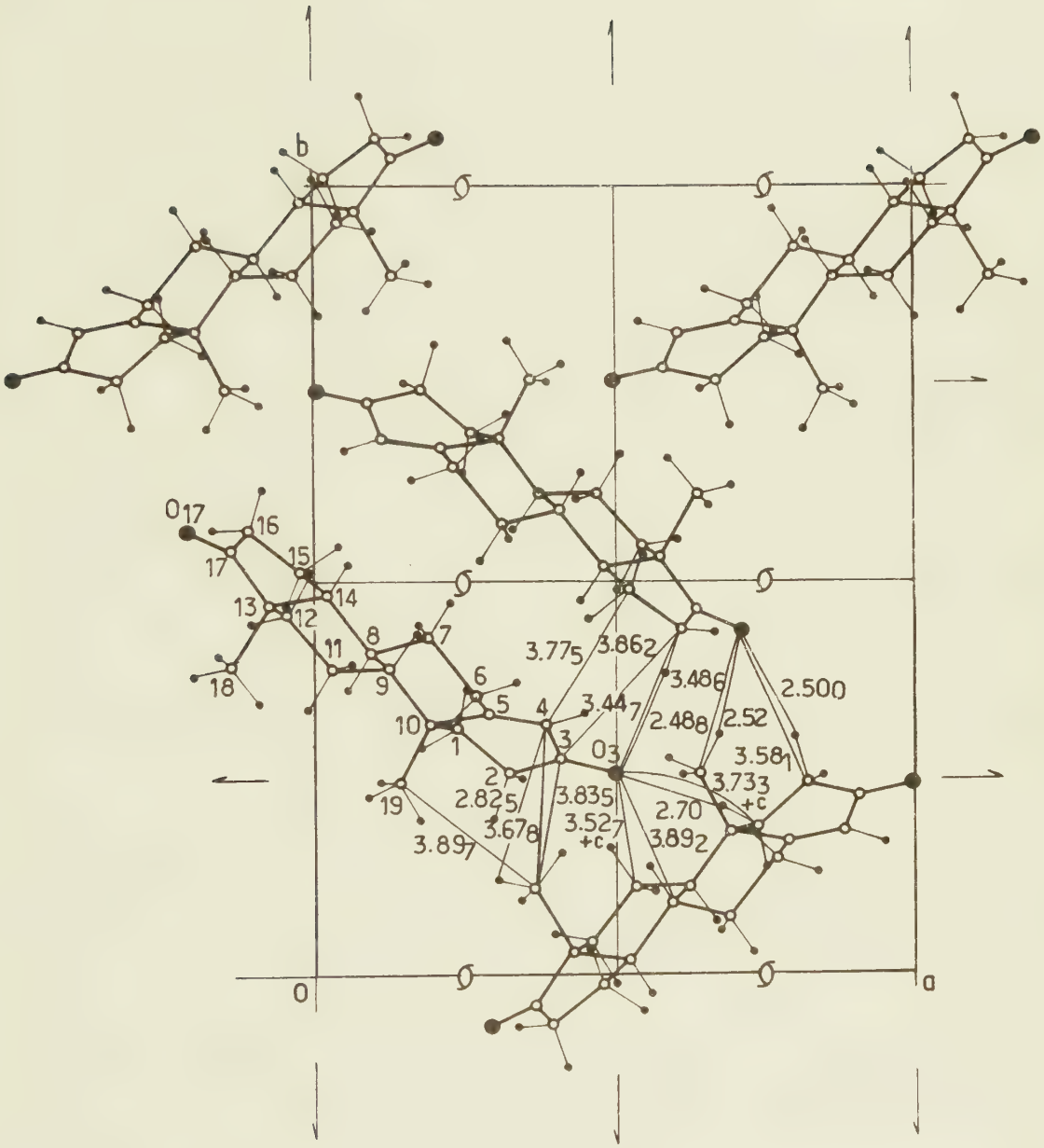




Androstanolone + H_2O (Projection suivant b)



Testostérone + H_2O (Projection suivant b)



Androsténedione (Projection suivant c)

BIBLIOGRAPHIE

1 - C.ALTONA,H.J.GEISE,C.ROMAS(1968)*Tetrahedron vol.24, p.13-32.*
Conformation of non aromatic ring compounds -XXV geometry and conformation of ring D in some steroïds from X ray structure determinations.

2 - R.BUCOURT et D.HAINAUT (1965)*Bull.Soc.Chim.France p.1366.*
L'emploi des angles dièdres en analyse conformationnelle.Calcul des géométries et des énergies conformationnelles du cyclohexane,du cyclohexène et de quelques systèmes bicycliques.

3 - R.BUCOURT (1964) *Bull.Soc.Chim.France p.2080.*
Correlations géomètriques et énergétiques relatives aux problèmes des monocycles et des structures stéroïdes.

4 - B.BUSETTA,C.COURSEILLE,M.HOSPITAL *Cryst.Struct.Comm (1972) 1, p.235.*
19 nor retrostestosterone acetate.

5 - B.BUSETTA (1973) *Thèse Doctorat es Sciences BORDEAUX.*
Méthodes directes radiocristallographiques et recherche sur les hormones stéroïdes.

6 - N.C.COHEN (1971) *Tetrahedron Vol.27 n° 4,p.789-797.*
Gemo,a computer program for the calculation of the preferred conformations of organic molecules.

7 - A.COOPER,D.A.NORTON,H.HAUPTMAN (1969) *Acta Cryst.B24, p.814-28.*
Estrogenic steroïds.III The crystal and molecular structure of Estriol.

8a - H.J.GEISE,C.ALTONA,C.ROMERS (1966) *Tetrahedron Vol.23, p.439-463.*
Conformation of non aromatic ring compounds-XXIV On the geometry of the perhydrophenanthene skeleton in some steroïds.

8b - H.J.GEISE,C.ALTONA,C.ROMERS (1967) *Tetrahedron letters n° 15 p.1383-1386.*
The relation between torsional and valency angles of cyclopentane.

9 - J.B.HENDRICKSON (1963) *J.Am.Chem.Soc.85,p.4059.*
Molécular geometry I - Machine computation of the common Rings - Correction.

10 - DF HIGH,J.KRAUT (1966) *Acta Cryst.p.88.*
The crystal structure of androsterone.

11 - W.KLYNE,V.PRELOG (1960) *Experientia 16,p.521.*
Description of steric relations across single bonds.

12 - D.A.NORTON,G.KARTHA,C.T.LU (1964) *Acta Cryst.B17,p.77.*
The crystal and molecular structures of 4 bromoestradiol.

13 - D.A.NORTON,CM.WECKS,A.COOPER,H.HAUPTMAN,J.FISHER(1971) *Acta Cryst.B27,p.1562-1572.*
The crystal and molecular structures of 5α Androstan 3β ol 17 one and 5β androstane 3α 17β diol.

14 - G.PRECIGOUX (1973) *Thèse 3^{éme} Cycle Sciences BORDEAUX 1*
Conformation et champ cristallin en série stéroïde .

II^{éme} Sujet

Les tests statistiques non paramétriques